

4-substituierte Chinuclidine als Modelle zur Bestimmung neuer induktiver Substituentenkonstanten

Inauguraldissertation

zur
Erlangung der Würde eines Doktors der Philosophie
vorgelegt
der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von
Wolfgang Eckhardt
aus Lörrach (Deutschland)

Druckerei Cratander AG Basel
Basel 1974

4-substituierte Chinuclidine als Modelle zur Bestimmung neuer induktiver Substituentenkonstanten

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Würde eines Doktors der Philosophie
vorgelegt

der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

Wolfgang Eckhardt
aus Lörrach (Deutschland)

Druckerei Cratander AG Basel
Basel 1974

Genehmigt von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen
Fakultät der Universität Basel

auf Antrag der

Herren Professoren

Dr. C.A. Grob

Dr. Ch. Tamm

Basel, den 18. Juni 1974

Prof. Dr. E. Kellenberger

Dekan



Die vorliegende Arbeit wurde im Institut für
Organische Chemie der Universität unter Leitung
von Herrn Prof. Dr. C.A. Grob ausgeführt.

Ich danke Herrn Professor Grob für seine stete
Hilfsbereitschaft und sein reges Interesse an
dieser Arbeit. Ebenso möchte ich der Firma
CIBA-GEIGY AG für die finanzielle Unterstützung
dieser Arbeit danken.

Meinen lieben Eltern und meiner lieben Frau
in Dankbarkeit gewidmet.

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

A. THEORETISCHER TEIL

1. Einleitung	1
2. Bisher eingeschlagene Wege zur Bestimmung von Substituentenkonstanten	2
3. Problemstellung	14
4. Synthese der Modellverbindungen	19
5. pK-Messungen	34
6. Diskussion der Resultate	41

B. EXPERIMENTELLER TEIL

61

1. Verbesserung der Synthese von 4-Carbäthoxy- chinuclidin	62
2. Synthese neuer 4-substituierter Chinuclidine	71
3. Hydroperchlorate bekannter 4-substituierter Chinuclidine	79

C. ZUSAMMENFASSUNG

82

D. LITERATURVERZEICHNIS

83

E. CURRICULUM VITAE

87

A. THEORETISCHER TEIL

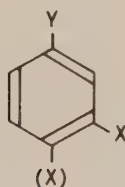
1. EINLEITUNG

Die quantitative Erfassung relativer Reaktivitäten organischer Moleküle ist ein altes Anliegen der physikalisch-organischen Chemie. Da die Reaktivität von Molekülen des gleichen Grundskeletts von Substituenten abhängig ist, war man schon lange bemüht, deren Einflüsse auf empirischer Basis durch eine Masszahl quantitativ zu erfassen. Die Einflüsse der Substituenten können sterischer, mesomerer und induktiver Natur sein. Es gilt nun, diese drei Effekte einzeln für jeden Substituenten quantitativ mit einer Masszahl zu erfassen. Im Idealfall ergäbe sich so die Möglichkeit, die relative Reaktivität von beliebigen Molekülen vorauszusagen. Aus diesem Grund wurden Modelle gesucht, die nur einen der drei Effekte erfassen oder solche, bei denen wohl mehrere Effekte zu berücksichtigen sind, die Einzeleffekte sich aber als Summanden des Totaleffekts bestimmen lassen [1].

Aus früher durchgeführten Arbeiten [1] [2] [3] ist ersichtlich, dass die Erfassung eines isolierten Effektes am ehesten im Falle des induktiven Effektes möglich ist. Die vorliegende Arbeit befasst sich deshalb mit der Bestimmung des induktiven Effektes von Substituenten, welche Heteroatome enthalten.

2. BISHER EINGESCHLAGENE WEGE ZUR BESTIMMUNG VON SUBSTITUENTENKONSTANTEN

Aufgrund des umfangreichen Materials über Substituenteneffekte am Benzolring hat Hammett [4] folgende empirische Gleichung abgeleitet, die den Einfluss der Substituenten X auf das Reaktionszentrum Y quantitativ zu beschreiben versucht:



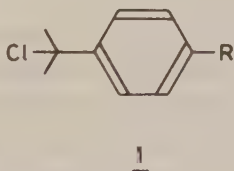
$$\text{Log } K/K_0 = \rho \cdot \sigma$$

Die Substituentenkonstanten σ hängen in erster Näherung von der Natur des Substituenten und seiner Stellung am Benzolring ab, nicht aber von der Art der Reaktion. σ ist ein Mass für den gesamten polaren Effekt des Substituenten, der sich aus dem induktiven und dem mesomeren Anteil zusammensetzt. Die Reaktionskonstante ρ spiegelt die Ansprechbarkeit einer Reaktion auf polare Effekte wider und ist somit abhängig von der Reaktionsart. K ist die Geschwindigkeits- oder Gleichgewichtskonstante des substituierten, K_0 diejenige des unsubstituierten Benzolderivats. Hammett bestimmte die σ -Werte durch Messung der Dissoziationskonstanten substituerter Benzoessäuren bei 25°, wobei die Reaktionskonstante ρ willkürlich gleich 1 gesetzt wurde. Mit der sich so ergebenden Hammett-Gleichung

$$\log K/K_0 = \sigma \quad (\rho = 1)$$

können die σ -Werte vieler Substituenten berechnet werden. Jaffé [5] fand für eine grosse Zahl von verschiedenen Reaktionstypen eine befriedigende Uebereinstimmung mit der Hammett-Gleichung.

Brown [6] hat die Hammett-Beziehung mit Hilfe neuer Substituentenkonstanten σ_p^+ auf die elektrophile aromatische Substitution ausgedehnt. Die σ_p^+ -Werte wurden durch Messung der Solvolysengeschwindigkeit parasubstituierter Cumylchloride (1) bestimmt.



Taft [1] [7] hat die auf aromatische Systeme beschränkte Hammett-Gleichung auf aliphatische Systeme ausgedehnt, bei welchen sich Substituent und Reaktionszentrum weder durch Konjugation noch durch sterische Wechselwirkung beeinflussen.

Hier gilt die der Hammett-Gleichung analoge Beziehung

$$\log K/K_0 = \rho^* \cdot \sigma^*$$

K ist die Geschwindigkeits- bzw. Gleichgewichtskonstante der substituierten Verbindung, K_0 die entsprechende Konstante der Vergleichsverbindung (meist Methylverbindung). ρ^* ist die

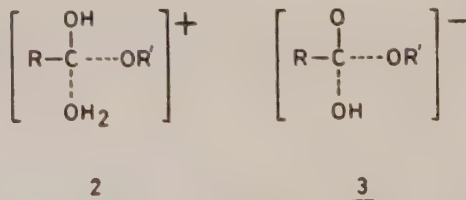
Reaktionskonstante und σ^* die polare Substituentenkonstante, welche nach Taft aufgrund folgender Gleichung bestimmt wird (vergleiche auch Lit. [8]).

$$\sigma^* = 1/2,48 [\log (k/k_o)_B - \log (k/k_o)_A]$$

Diese Beziehung beinhaltet den Vergleich der Hydrolysegeschwindigkeiten α -substituierter (k) und unsubstituierter Essigsäureester (k_o) in saurer (Index A) bzw. basischer (Index B) Lösung. Der Faktor 1/2,48 bewirkt eine Angleichung der Taft'schen σ^* -Werte an die Hammett'schen σ -Werte. Shorter [7] zeigt, dass die Gültigkeit der obenstehenden Gleichung auf drei Annahmen beruht:

1. Die relative freie Aktivierungsenergie ($\Delta G^\ddagger$) setzt sich additiv aus den voneinander unabhängigen Anteilen des polaren, mesomeren und sterischen Effektes zusammen.

2. Bei den zu vergleichenden basischen und sauren Hydrolysen sind die sterischen und mesomeren Effekte gleich, da sich die betreffenden aktivierten Komplexe 2,3 nur durch die Anwesenheit zweier Protonen unterscheiden:



Wegen der geringen Grösse des Protons darf angenommen werden, dass die sterischen Wechselwirkungen während des Erreichens und im aktivierten Komplex selbst in beiden Fällen gleich gross sind. Ebenso sollten die Resonanzanteile in beiden Uebergangszuständen gleich gross sein, da das zentrale Carboxylat-Kohlenstoffatom koordinativ abgesättigt ist. Somit werden sowohl der sterische als auch der mesomere Effekt durch Differenzbildung in der Gleichung für σ^* eliminiert.

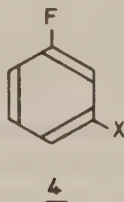
3. Polare Substituenteneffekte sind bei der basischen Hydrolyse viel ausgeprägter als bei der sauren. Dies ist aus den entsprechenden Hydrolysen von substituierten Benzoyl-aten [9] ersichtlich, indem ρ für die basische Hydrolyse gross, für die saure hingegen nahezu Null ist. Andererseits wird die Geschwindigkeit der sauren Hydrolyse aliphatischer Ester durch Substituenten stark beeinflusst. Es ist aber nicht einzusehen, weshalb aliphatische Ester gegenüber polaren Effekten empfindlicher sein sollten als aromatische Ester. Daher schliesst Taft, dass in der aliphatischen Reihe sterische Effekte eine grosse Rolle spielen. Wenn polare und mesomere Effekte vernachlässigbar sind, so ist $\log (k/k_o)_A$ ein Mass für den sterischen Effekt des Substituenten. Da bei der basischen Hydrolyse sowohl polare als auch sterische Effekte eine Rolle spielen, ist der Ausdruck $\log (k/k_o)_B$ ein Mass für die Summe beider Effekte. Somit ist die Differenz

$$\log (k/k_o)_B - \log (k/k_o)_A$$

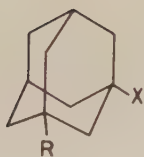
ein Mass für den polaren Effekt allein. Trotz dieser teilweise gewagten und entsprechend viel kritisierten [7] [10] Annahmen ergeben sich in der Praxis gute Korrelationen zwischen

Geschwindigkeits- oder Gleichgewichtskonstanten und den σ^* -Werten.

Taft führte eine weitere, viel beachtete Methode [11] zur Bestimmung polarer Substituentenkonstanten ein, nämlich die ^{19}F -Kernmagnetische Resonanz metasubstituierter Fluorbenzole (4), indem er induktive Konstanten σ_I aus der chemischen Verschiebung des ^{19}F -Signals ableitete.



Schleyer und Woodworth, wie auch Grob et al. untersuchten die Solvolysengeschwindigkeiten von 3-substituierten 1-Bromadamantanen (5, $\text{X}=\text{Br}$) [12] [13] und von 4-substituierten Bicyclo[2.2.2]octylbrosylaten (6) [12] und erhielten gute Korrelationen mit den σ^* -Werten von Taft. Dasselbe gilt für die Korrelation der pK_A -Werte von 3-substituierten Adamantancarbonsäuren (5, $\text{X}=\text{COOH}$) durch Bingham und Schleyer [14].



5



6

Charton [15] definierte induktive Konstanten aufgrund der pK_A -Werte von substituierten Essigsäuren (7) nach folgender Gleichung:

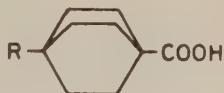
$$\sigma_{I,R} = b \cdot pK_{A,R} + d \quad RCH_2COOH$$

7

wobei die Steigung b und der Achsenabschnitt d aufgrund von Korrelationen zwischen den pK_A -Werten und den Taft'schen σ^* -Werten bestimmt werden. Der Vorteil gegenüber der Taft'schen Methode liegt darin, dass pK_A -Werte genauer bestimmbar und besser reproduzierbar sind, als die Hydrolysegeschwindigkeiten zweier Ester.

Als Mangel muss jedoch Charton's Annahme gewertet werden, dass die σ_I -Werte nur den induktiven Effekt erfassen und dass sterische Faktoren vernachlässigt werden können. Diese Annahme ist vermutlich bei substituierten Essigsäuren mit voluminösen Substituenten unzulässig, da

die Solvatisierung des Carboxylations gehindert und damit der pK_A -Wert beeinflusst wird.



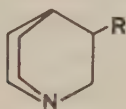
8

Ein besseres Modell zur Bestimmung von induktiven Substituentenkonstanten haben Roberts und Moreland [3] verwendet. Sie bestimmten die pK_A -Werte 4-substituierter Bicyclo[2.2.2]octancarbonsäuren (8) und fanden, dass sie einer der Hammett-Beziehung analogen Gleichung genügen.

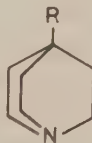
$$\log K/K_0 = \rho' \cdot \sigma'$$

wobei σ' und ρ' induktive Substituenten- bzw. Reaktionskonstanten sind. Die Bicyclo[2.2.2]octancarbonsäuren (8) haben den Nachteil, dass die Distanz zwischen Substituent und Reaktionsort zu gross ist, als dass kleine Unterschiede verschiedener Substituenteneffekte noch erfasst werden könnten. So sind nach Holtz und Stock [16] die pK_A -Werte alkylsubstituierter Bicyclo[2.2.2]octancarbonsäuren (8) innerhalb der Fehlergrenze gleich.

Grob und Zergényi [17] haben den Abstand zwischen Substituent und Reaktionsort verkürzt, indem sie die pK_A -Werte der relativ leicht zugänglichen 3-substituierten Chinuclidine (9) bestimmten. Als Nachteil dieses Systems muss gewertet werden, dass die Dipolabstände nicht für alle Rotameren der Substituenten R konstant sind.



9



10

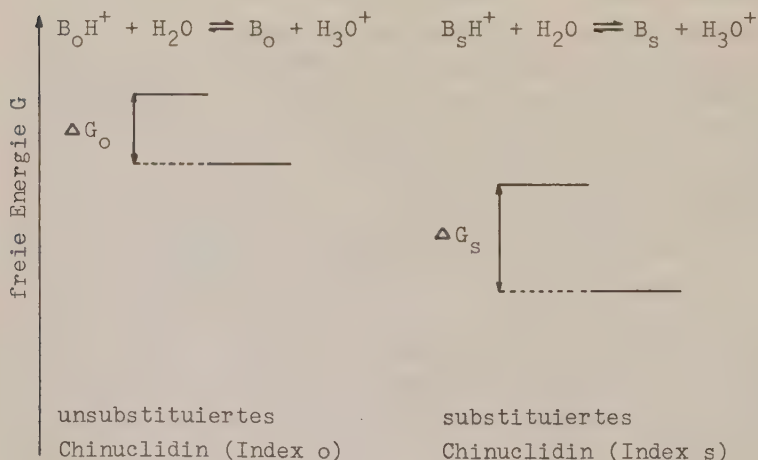
In der vorliegenden Arbeit sollten 4-substituierte Chinuclidine (10) zur Bestimmung der induktiven Substituenteneinflüsse verschiedener funktioneller Gruppen herangezogen werden. Es handelt sich dabei um einen Teil eines umfangreichen Programms, welches die Bestimmung induktiver Substituentenkonstanten von ca. vierzig Gruppen zum Ziel hat [18] [19] [20]. Paleček und Hlavatý [21] [22] verwendeten dieses Modell ebenso zur Bestimmung von Substituenteneffekten.

In diesen 4-substituierten Chinuclidinen (10) ist der Abstand zwischen Substituent und Reaktionsort geringer als in den 4-substituierten Bicyclo[2.2.2]octancarbonsäuren (8), sodass auch kleine Effekte noch erfasst werden können. Der Abstand ist jedoch noch gross genug, um sterische Einflüsse auf kinetische und potentielle Energie auszuschliessen. Ebenso sind bei diesen Chinuclidinen 10, im Gegensatz

zu den 3-substituierten 2, die Dipolmomente der Substituenten genau auf das Reaktionszentrum gerichtet, wodurch die Dipolabstände und somit die Momente aller Rotameren konstant sind. Als Nachteil muss allerdings die schwierige Herstellung 4-substituierter Chinuclidine gewertet werden.

Generell sind bicyclische Systeme geeigneter als offenkettige, um polare Substituenteneffekte zu bestimmen, da eine starre Geometrie des Moleküls gewährleistet ist und die Substituenteneffekte durch einen Raum (Molekülinneres) niedriger Dielektrizitätskonstante optimal auf das Reaktionszentrum übertragen werden können. Ausserdem lassen sich die Substituentenkonstanten im Fall der 4-substituierten Chinuclidine 10 in einfacher und genauer Weise durch pK-Messung bestimmen.

Der Zusammenhang zwischen Substituentenkonstanten und pK-Wert einerseits und der freien Reaktionsenergie andererseits ist aus folgendem Schema ersichtlich:



Für die freie Energie ΔG der Dissoziation einer Säure mit der Dissoziationskonstante K_A gilt:

$$\Delta G = -RT \cdot \ln K_A \quad (1)$$

Ebenso gilt

$$\Delta G = \Delta H - T \Delta S \quad (2)$$

und im Falle des unsubstituierten Chinuclidins

$$\Delta G_o = \Delta H_o - T \Delta S_o \quad (3)$$

Für ein 4-substituiertes Chinuclidin beträgt die freie Dissoziationsenergie

$$\Delta G_s = \Delta H_s - T \Delta S_s \quad (4)$$

Wegen des genügend grossen Abstandes zwischen Substituent und Reaktionsort kann angenommen werden, dass die Dissoziationsentropie ΔS_o durch die Einführung von Substituenten in der 4-Stellung des Chinuclidins nicht geändert wird ($\Delta S_s = \Delta S_o$). Diese Annahme gilt nicht, wenn der Abstand zwischen Substituent und Reaktionszentrum kleiner und die Dissoziationsentropie durch die jeweils verschiedene Solvation geändert wird. Wie die folgenden Beispiele [23] (Tabelle 1) deutlich zeigen, variieren die Werte von ΔS_o zwischen -0,7 und -9,5:

Tabelle 1:

Säure	pK _A	ΔG_o	ΔH_o	ΔS_o
		(Kcal/Mol)		(cal/Grad.Mol)
NH_4^+	9,245	12,61	12,40	-0,7
$CH_3NH_3^+$	10,624	14,48	13,09	-4,7
$CH_3CH_2NH_3^+$	10,631	14,49	13,58	-3,1
$(CH_3)_2NH_2^+$	10,774	14,69	11,86	-9,5
$(CH_3CH_2)_2NH_2^+$	10,933	14,90	12,77	-7,2
	11,123	15,18	12,77	-8,1

Der Beitrag des polaren Effektes eines Substituenten $\Delta \Delta H$ zur freien Dissoziationsenergie lässt sich durch die Differenz der Gleichungen (4) und (3) bestimmen:

$$\Delta G_s - \Delta G_o = \Delta \Delta G = \Delta H_s - \Delta H_o = \Delta \Delta H$$

Durch Einsetzen von (1) in (3) und (4), sowie Differenzbildung wie oben ergibt sich:

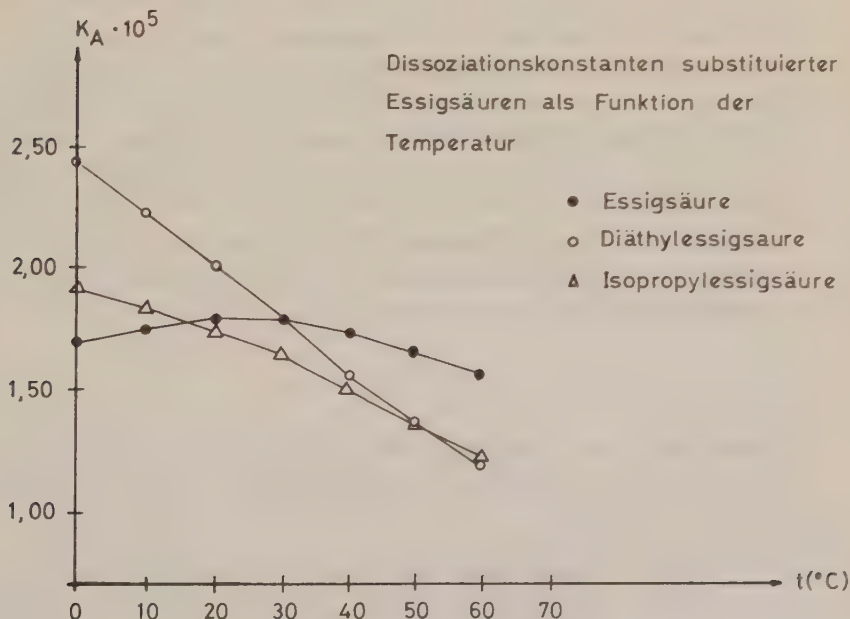
$$\Delta \Delta H = RT (\ln K_o - \ln K_s)$$

oder, da $\ln K = 2,303 \cdot \log K$ und $pK = -\log K$ ist:

$$\Delta pK = pK_s - pK_o = \Delta \Delta H / 2,3 \cdot RT \quad (5)$$

Wie Gleichung (5) zeigt, ist ΔpK im vorliegenden Fall eine dem polaren Effekt proportionale, von der Entropie unabhängige Grösse.

Bekanntlich ist die relative Säurestärke substituierter Essigsäuren [24] temperaturabhängig. So ist, wie das stehende Diagramm zeigt, Essigsäure oberhalb 30 °C eine stärkere Säure als Diäthylessigsäure, unterhalb 30 °C dagegen eine schwächere. Andererseits ist Isopropylessigsäure oberhalb 16° schwächer sauer als Essigsäure, aber stärker sauer unter dieser Temperatur. Diese Beispiele zeigen deutlich, dass schon eine geringe Änderung der Temperatur eine pK_A -Reihe völlig durcheinander bringen kann.



Um entscheiden zu können, ob die Reihenfolge der pK_A -Werte der einzelnen 4-substituierten Chinuclidine von der Messtemperatur abhängig ist, müssen sie über einen größeren Temperaturbereich gemessen werden, wie es bei den 4-substituierten Alkylchinuclidinen bereits geschehen ist. In diesen Fällen fanden Grob und Simon [25], dass die relative Säurestärke temperaturunabhängig ist.

3. PROBLEMSTELLUNG

Angeichts der gestellten Anforderungen, schienen 4-substituierte Chinuclidine (10) die geeignetsten Modelle zur Bestimmung induktiver Substituenteneinflüsse zu sein. Die in Kapitel 2 beschriebenen früheren Methoden führten zu teilweise widersprüchlichen Resultaten, besonders beim Vergleich der induktiven Effekte der Halogene untereinander, sowie beim Vergleich von Sauerstoff und Schwefel. So nimmt der -I-Effekt der Halogene aufgrund der σ_I -Werte von Charton [15] von J über Cl nach Br zu. Hingegen fanden Roberts und Moreland [3] keinen Unterschied der pK_A -Werte von 4-Chlor- und 4-Brom-bicyclo[2.2.2]octan-carbonsäure (8).

Tabelle 2:

R	σ_I -(Charton) [15]	σ_m (Hammett) [5]	pK_A von (<u>8</u>) [3]
Cl	0,47	0,37	6,13
Br	0,45	0,39	6,14
J	0,52	0,35	

während nach Hammett [5] die σ_{meta} -Werte in der Reihenfolge $\text{Br} < \text{Cl} < \text{J}$ zunehmen. Hieraus ist ersichtlich, dass die übliche, aufgrund der Pauling'schen Elektronegativitätskala aufgestellte, induktive Reihe $\text{F} > \text{Cl} > \text{Br} > \text{J}$ nicht kritiklos hingenommen werden kann und dass die Unterschiede im -I-Effekt bei den Halogenen nicht so gross sind, wie allgemein angenommen wird.

Ebenso widersprüchlich fallen die Resultate beim Vergleich entsprechender Sauerstoff- und Schwefelverbindungen aus (Tabelle 3). So besitzt Sauerstoff aufgrund der pK_{A} -Werte α -substituierter Essigsäuren (7) [15] und der Taft'schen σ_{I} -Konstanten der Methoxy- und der Thiomethyl-Gruppe einen stärkeren -I-Effekt als Schwefel.

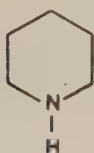
Tabelle 3:

R	σ_{I} (Taft) [11]	pK_{A} von (7) [15]	σ_{m} (Hammett) [5]
OCH_3	0,29	3,57	0,11
SCH_3	0,14	3,72	0,14

Demgegenüber besitzen Thioäther aufgrund der σ_{meta} -Werte von Hammett [5] einen grösseren -I-Effekt. Zum gleichen Ergebnis kamen Grob und Weber [51] bzw. Grob und Fischer [52], aufgrund der Solvolysengeschwindigkeiten von 3-Chloro-3-methylbutanthiol (11) bzw. 3-Chloro-3-methylbutanol (12) und 3-Chloro-1-methylthio-3-methylbutan (13) bzw. 3-Chloro-1-methoxy-3-

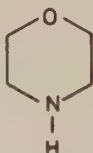
methylbutan (14) (Tabelle 4). Ferner reagiert 3-Chlor-1-äthylthioadamantan (16a) ca. fünfmal langsamer als das Sauerstoffanaloge 16b (Tabelle 5) [53], was ein weiterer Hinweis auf den grösseren -I-Effekt des Schwefels ist.

Andererseits übt Sauerstoff einen stärkeren -I-Effekt als Schwefel aus, wie der Vergleich der pK_A -Werte von Piperidin (17), Morpholin (18) und Thiomorpholin (19) durch Hall [54] zeigt.



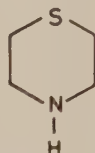
17

pK_A 11,13



18

8,36



19

9,00

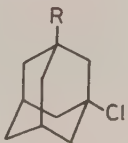
Wegen der oben erwähnten Vorteile, welche 4-substituierte Chinuclidine zur Bestimmung induktiver Substituenteneffekte bieten, konnte erwartet werden, dass pK_A -Messungen der Hydroperchlorate der entsprechenden Halogen-, Sauerstoff- und Schwefelderivate Klarheit über den induktiven Effekt dieser Substituenten schaffen würden. Ferner sollten die induktiven Effekte entsprechender Stickstoff-, Sauerstoff- und Schwefelverbindungen miteinander verglichen werden.

Das erste Ziel dieser Arbeit bestand in einer Verbesserung der Synthese von 4-Carbäthoxychinuclidin (10a), welche eine Schlüsselstellung bei der Herstellung 4-sub-

Tabelle 4:

Modell		$k_{rel} \ 56^\circ$ [51] [52]
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}-\text{Cl} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	<u>15</u>	1
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}-\text{Cl} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	<u>14</u>	0,202
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}-\text{Cl} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	<u>13</u>	0,147
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{HO}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}-\text{Cl} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	<u>12</u>	0,469
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{HS}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}-\text{Cl} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	<u>11</u>	0,1265

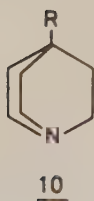
Tabelle 5:

R	k in 80 Vol. % EtOH/H ₂ O bei 120° [53]	
OC ₂ H ₅ <u>16b</u>	$6,88 \times 10^{-5}$	
SC ₂ H ₅ <u>16a</u>	$1,33 \times 10^{-5}$	

16

stituierter Chinuclidine einnimmt. Als nächstes sollten die unbekannten Verbindungen 4-Methoxy (10a)-, 4-Acetoxy (10b)-, 4-Methylamino (10c)- und 4-Nitrochinucidin (10d) sowie Chinucidin-4-thiol (10e), 4-Methylthiochinucidin (10f) und Chinucidyl-4-methyl-sulfon (10g) hergestellt werden.

Schliesslich sollten die pK_A -Werte der Hydroperchlorate dieser Verbindungen sowie die der bekannten 4-substituierten Chinuclidine (10h-10p) bei 25° gemessen werden, teils bei drei verschiedenen Temperaturen.



- | | |
|---------------|------------------|
| a: OCH_3 | i: Cl |
| b: $OCOCH_3$ | k: Br |
| c: $NHCH_3$ | l: J |
| d: NO_2 | m: NH_2 |
| e: SH | n: $N(CH_3)_2$ |
| f: SCH_3 | o: $NHCOCH_3$ |
| g: SO_2CH_3 | p: $NHCOOC_2H_5$ |
| h: OH | |

4. SYNTHESE DER MODELLVERBINDUNGEN

Die bisher bekannten 4-substituierten Chinuclidine sind fast ausschliesslich von Grob und Mitarbeitern synthetisiert worden. Im Folgenden sind alle bis Ende 1973 bekannten 4-substituierten Chinuclidine zusammengestellt:

<u>Autoren</u>	<u>Substituent R</u>
Grob und Renk [26] [27]	CN, COOH, COOCH ₃ , COOC ₂ H ₅ [28] [29], CH ₂ OH [28], CHO, CH ₃ [30]
Grenacher, Grob, Hoegerle und Otha [31] [32]	CH ₂ OTs, CH ₂ J [29], CH ₂ Cl [22], C(CH ₃) ₂ OH, C(CH ₃) ₂ Br, C(C ₆ H ₅) ₂ OH
Grob und Brenneisen [33] [34]	OH, Br
Grob und Kostka [35]	OTs, Cl [36], J
Grob und Fischer [37]	COCH ₃ [25] [18], C(CH ₃)NOH, C(CH ₃)NOTs, NHCOCH ₃ [39], CONH ₂ , NHCOOCH ₃ , NH ₂ [39]
Perrine [38]	C ₆ H ₅
Mikhлина et al. [39]	CONHNH ₃ ⁺ Cl ⁻ , Cl ⁻ NH ₂ ⁺ COOC ₂ H ₅ , N(CH ₃) ₂ , NHCOC ₆ H ₅ , NHCH ₂ C ₆ H ₅
Grob und Treffert [28] [29]	CH ₂ CH ₃ , CH(CH ₃) ₂ , $\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \diagup \\ \text{---C} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$ $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{---C---S} \\ \quad \diagdown \\ \text{S} \quad \text{---} \end{array}$
Grob und Simon [25] [18]	C(CH ₃) ₃ , C(CH ₃) ₂ COOCH ₃ , C(CH ₃) ₂ CH ₂ OH, C(CH ₃) ₂ CH ₂ OTs, C(CH ₃) ₂ CH ₂ Cl, C(CH ₃) ₂ CH ₂ Br

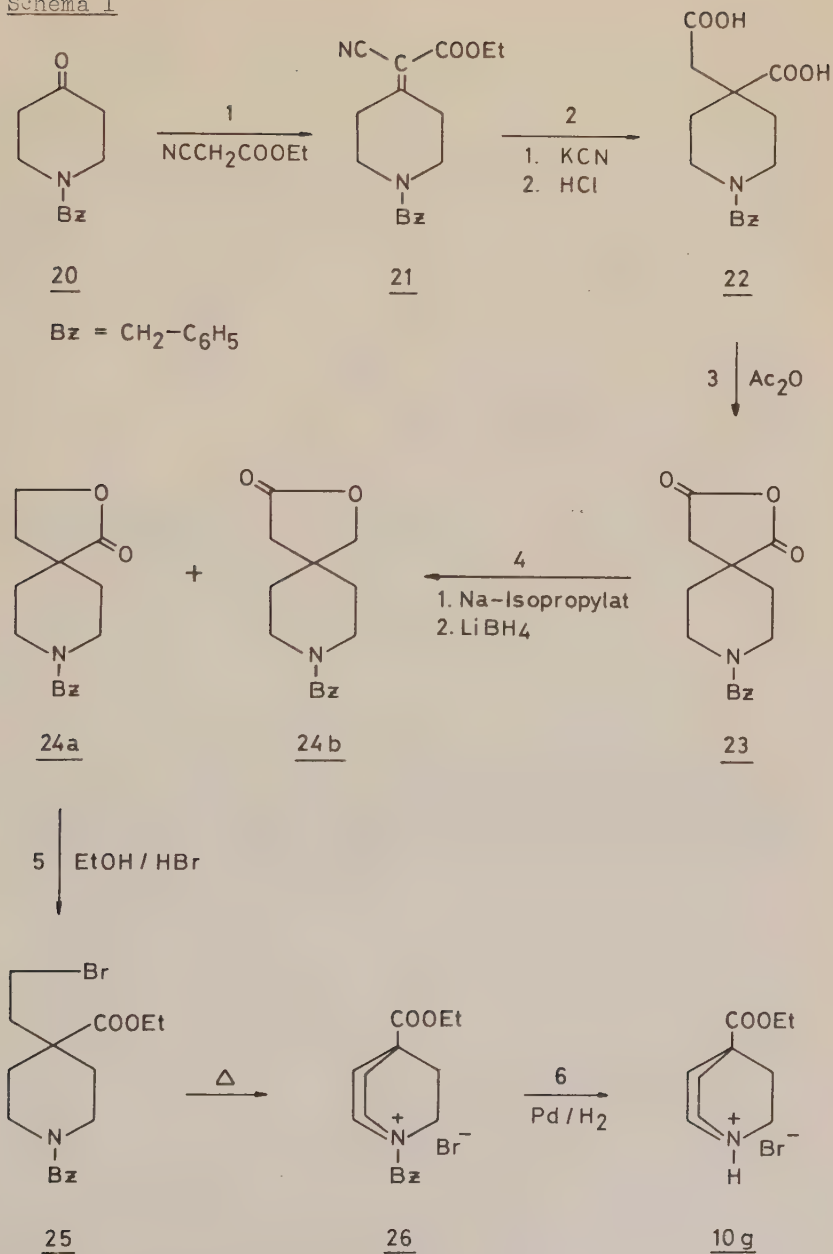
Paleček und Hlavatý [22]	CH_2Br , $\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$, OCOCH_3 , $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, D
Grob und Ceppi [19] [40]	$\text{CH}(\text{OH})_2$, $\text{CH}=\text{CH}_2$, $\text{C}\equiv\text{CH}$, CH_2OCH_3

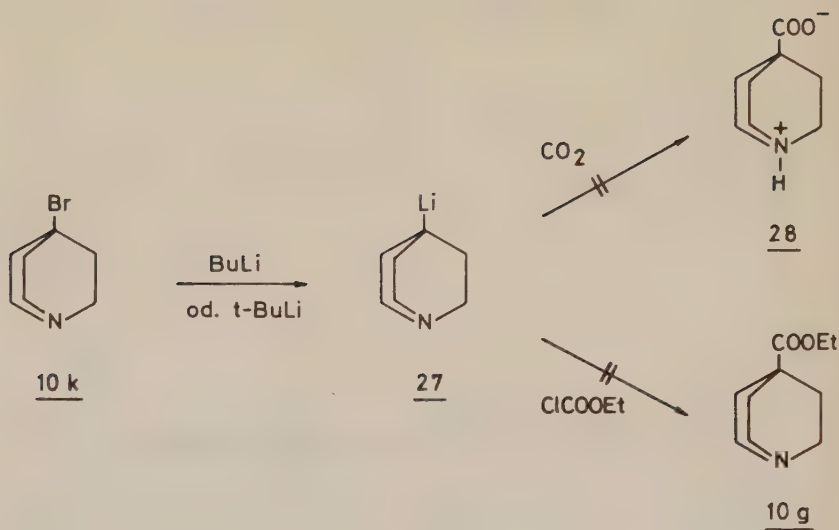
Im Folgenden werden die Synthesen einiger bekannter und neuer 4-substituierter Chinuclidine beschrieben. Ausserdem wurde die Synthese von 4-Carbäthoxychinuclidin, welche eine Schlüsselstellung zur Herstellung 4-substituierter Chinuclidine einnimmt, verbessert.

4.1. Versuche zur Synthese von 4-Carbäthoxychinuclidin

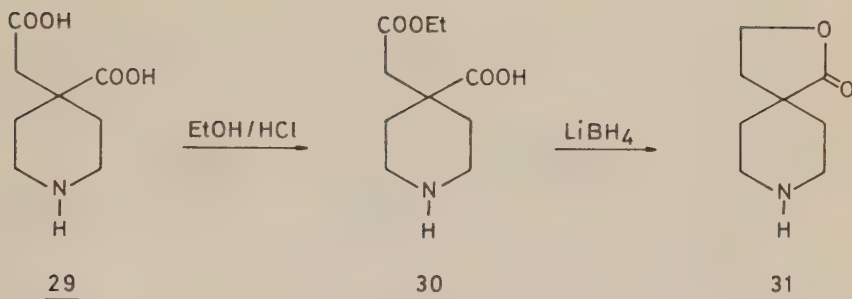
Schema I zeigt die Synthese von 4-Carbäthoxychinuclidin (10g) nach Grob und Treffert [28]. Bei dieser Synthese befriedigt besonders der vierte Reaktionsschritt nicht, weil neben dem gewünschten Lacton 24a das Isomere 24b in ungefähr gleicher Menge gebildet wird. Ausserdem ist das Verfahren für grosse Ansätze sehr unhandlich. Aus diesen Gründen wurde versucht, 4-Bromchinuclidin (10k) [33] [34] durch Einwirken von Butyllithium oder tert. Butyllithium in die Lithiumverbindung 27 umzuwandeln und diese mit Kohlendioxid (fest oder gasförmig) oder Chlorameisensäureäthylester zur Säure 28 bzw. zum Ester 10g umzusetzen. Bei diesen Versuchen konnte jedoch nur Chinuclidin (10) in variabler Ausbeute isoliert werden, was darauf hindeutet, dass das Anion 27 zwar entsteht, aber mit den verwendeten Alkylierungsmitteln nicht abgefangen werden konnte.

Schema I



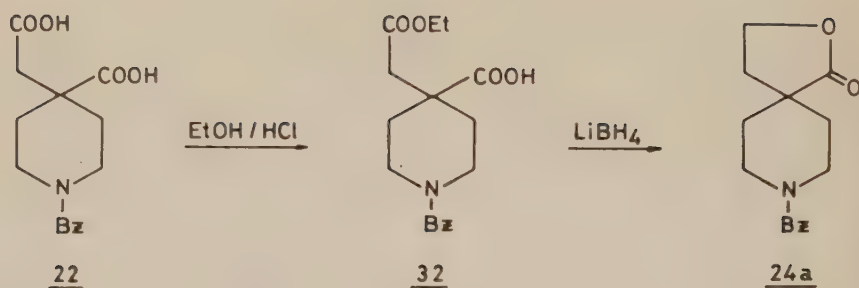


Grob und Grenacher [41] hatten die Synthese des Monoesters 30 ausgehend von der Dicarbonsäure 29 beschrieben. Die selektive Reduktion der Estergruppe mit Lithiumborhydrid in Diglyme ergab das gewünschte Lacton 31 nur in ca. 20 % Ausbeute.

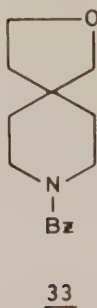


Die analoge Reaktionsfolge wurde mit der N-benzylierten Dicarbonsäure 22, welche mit alkoholischem Chlorwasserstoff in 89 % Ausbeute den Halbester 32 lieferte, durchgeführt. Dieser wurde mit Lithiumborhydrid in Monoglyme in 58 % Ausbeute zum gewünschten Lacton 24a reduziert. Bei grossen Ansätzen wurde die Reaktion bei der Monoveresterung durch Neutralisation mit 1N Natronlauge gestoppt und das getrocknete Gemisch von Monoester und Natriumchlorid zur Reduktion eingesetzt. Die Ausbeute über beide Stufen betrug so 64 %. Damit wurde die Gesamtausbeute an Lacton 24a gegenüber dem alten Verfahren von 37 % auf 64 % gesteigert*.

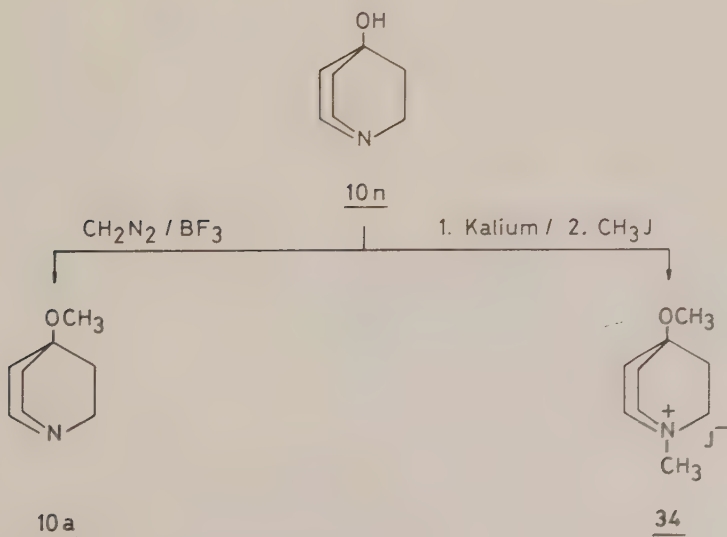
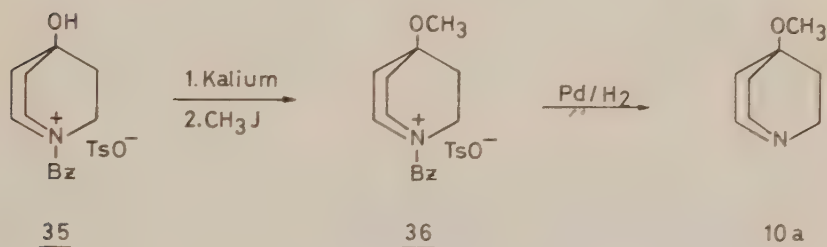
* Für die Herstellung grösserer Mengen der Dicarbonsäure 22 sowie für die Durchführung der neuen Synthese von 4-Carbäthoxychinuclidin (10g) möchte ich Herrn Rolf Bielmann danken.



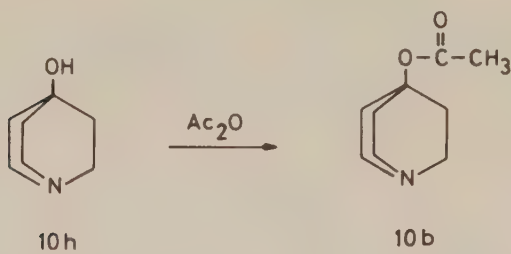
Reduktion mit Lithiumborhydrid bei Temperaturen oberhalb 100° führt zu Spiroäther 33, wie neulich Hr. Gamppe feststellte.



4.2. 4-Methoxychinucidin (10a) wurde durch Verätherung des N-benzylierten Alkohols 35 mit Kalium und Methyljodid zum N-benzylierten Aether 36 und anschliessende Hydrierung über Palladium-Kohle in 60-proz. Ausbeute hergestellt. Direkter Umsatz von 4-Hydroxychinucidin (10h) mit Kalium und anschliessend Methyljodid führte zum Methjodid der Methoxyverbindung 34, während die Methylierung von 4-Hydroxychinucidin (10h) mit Diazomethan in Gegenwart von Borontrifluorid zum Aether 10a in 20 % Ausbeute gab.

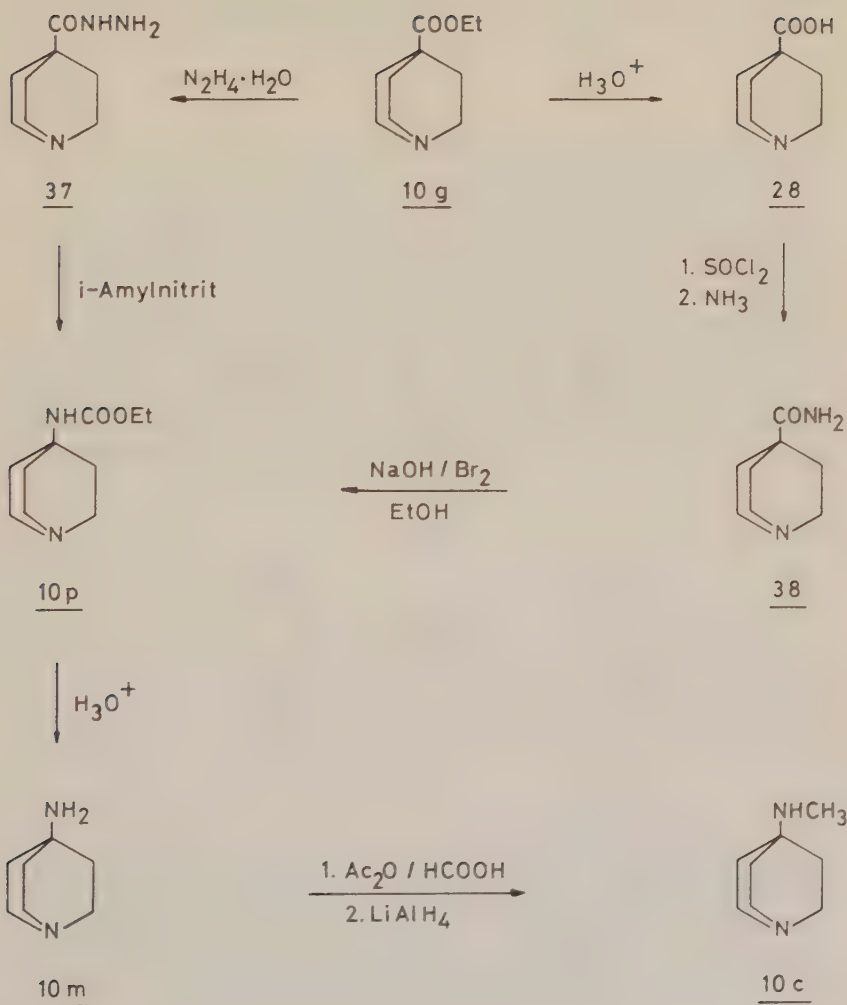


4.3. 4-Acetoxychinucidin (10b) wurde durch Erhitzen von 4-Hydroxychinucidin (10h) mit Essigsäureanhydrid in 90 % Ausbeute erhalten. Diese Verbindung wurde in der Zwischenzeit von Paleček und Hlavatý [22] ebenfalls beschrieben.



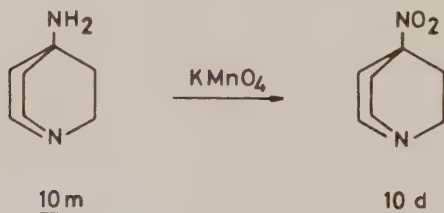
4.4. 4-Methylaminochinucidin (10c). Zur Herstellung dieser Verbindung (Schema II) bot sich die selektive Methylierung der primären Amino-Gruppe im 4-Aminochinucidin (10m) an, das nach Grob und Fischer [37] sowie nach Mikhlina et al. [39] ausgehend von 4-Carbäthoxychinucidin (10q) zugänglich ist. Erstere Autoren hydrolysierten den Ester 10q zur Säure 28, die sie mit Thionylchlorid über das Säurechlorid in das Amid 38 überführten. Das Amid wurde mit Natriumhydroxid und Brom in Aethanol nach Hofmann zum Urethan 10p abgebaut. Nach Mikhlina et al. wurde der Ester 10q mit Hydrazinhydrat zum Hydrazid 37 umgesetzt, welches mit Isoamylnitrit via das Azid und Curtius-Umlagerung das gleiche Urethan 10p ergab. Das Urethan wurde mit konzentrierter Salzsäure zum Amin 10m gespalten.

Schema II

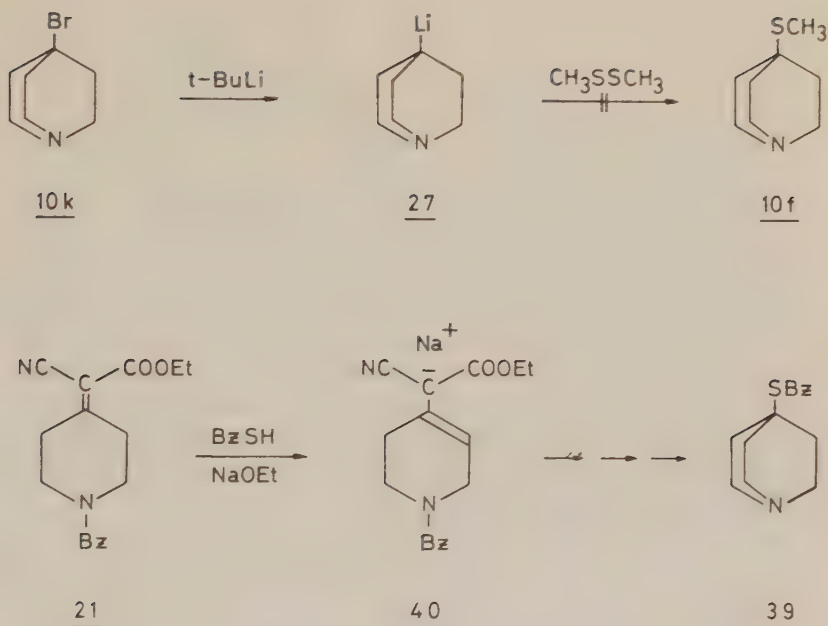


4-Aminochinuclidin (10m) wurde mit einem 1:1-Gemisch von Essigsäureanhydrid und Ameisensäure formyliert und anschließend mit Lithiumaluminiumhydrid zu 4-Methylaminochinuclidin (10c) reduziert. Die Ausbeute über beide Stufen betrug 80 %.

4.5. 4-Nitrochinucidin (10d). Zur Synthese dieser Verbindung bot sich die selektive Oxidation der primären Amino-Gruppe neben der tertiären im 4-Aminochinuclidin (10m) an. Die für solche Oxidationen häufig verwendete Trifluorperessigsäure schied aus, da zugleich das N-Oxid der tert. Amino-Gruppe entstehen würde. Da es sich hier um ein neopentylartiges Amin handelt, gelang die Oxidation der primären Amino-Gruppe unter milden Bedingungen mit Kaliumpermanganat in 80-proz. Aceton in 75 % Ausbeute ohne Bildung des N-Oxids.



4.6. 4-Methylthiochinucidin (10f). Zunächst wurde versucht, 4-Bromchinucidin (10k) mit tert. Butyllithium in die Lithiumverbindung 27 überzuführen und diese mit Dimethyldisulfid zum gewünschten Thioäther 10f umzusetzen. Es wurde jedoch auch hier nur Chinucidin (10) in variablen Ausbeuten isoliert.



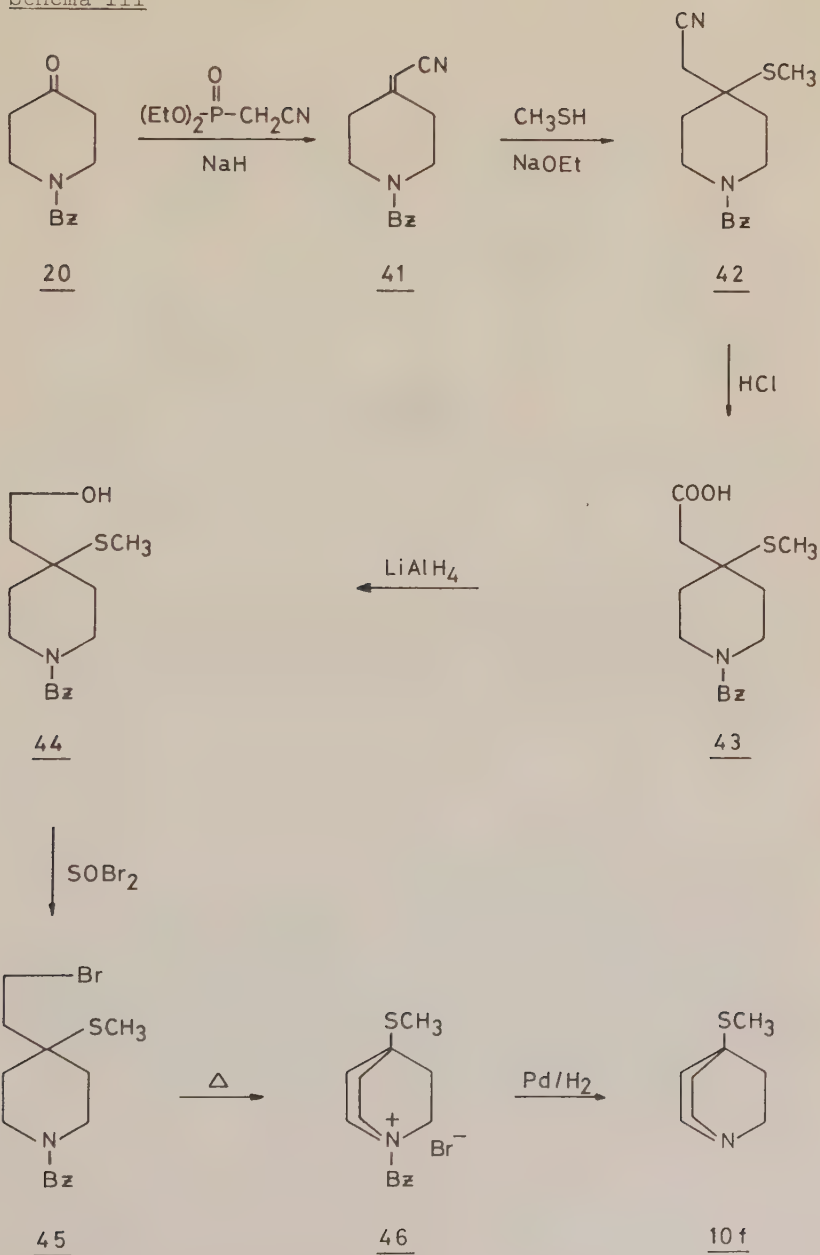
Als nächstes wurde versucht, 4-Benzylthio-piperidin (**39**) ausgehend von Aethyl-(N-benzyl-4-piperidin)-carboxylat (**21**), einem Zwischenprodukt bei der Synthese von 4-Benzylthio-chinuclidin (**10g**), zu synthetisieren. In Analogie von Benzylmercaptan an **21** wurde Benzylthioylat als Reagenz in Gegenwart von Natriumäthylat verwendet. Als oxycyklisches Doppelbindung unter intermediärer Bildung von 4-Benzylthio-2-cyano-3-oxocyclohexanecarboxylat (**40**) in den Ring. Diese Reaktion wurde auch von H. H. Stark und McElvain [42] festgelegt.

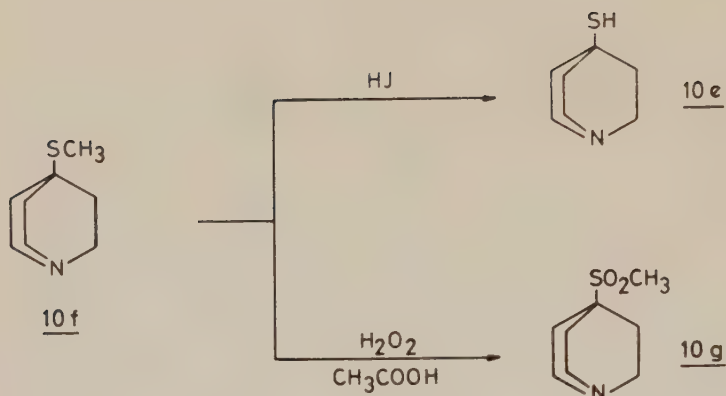
Als erfolgreich erwies sich die Synthese von 4-Benzylthio-piperidin (**39**). Das noch unbekannte α,β -ungesättigte Nitril **41** wurde in Ab-

änderung einer Vorschrift von Borne und Aboul Enein [43] aus N-Benzylpiperidon (20) und Diäthylcyanomethylphosphonat in Gegenwart von Natriumhydrid in 81 % Ausbeute hergestellt. Die entsprechende N-Methylverbindung wurde von den Autoren als basenstabil beschrieben. An die Doppelbindung von 41 wurde Methylmercaptan in Gegenwart von 20 % Natriumäthylat in 75 % Ausbeute addiert. Das so entstandene Nitril 42 wurde mit konzentrierter Salzsäure hydrolysiert und die entstehende Säure 43 direkt mit Lithiumaluminiumhydrid zum entsprechenden Alkohol 44 in 79 % Ausbeute (über beide Stufen gerechnet) reduziert. Der Alkohol 44 wurde mit Thionylbromid zum Bromid 45 umgesetzt, das in Form der freien Base durch Kochen in Benzol zu 1-Benzyl-4-methylthiochinuclidinium-bromid (46) cyclisierte. Die Ausbeute betrug 91 %. Die N-benzylierte Verbindung 46 ging durch zweimaliges Hydrieren über Palladium-Kohle in 80 % Ausbeute in die gewünschte Methylthioverbindung 10f über.

4.7. Chinuclidin-4-thiol (10e) konnte durch Spaltung der Methylthioverbindung 10f mit Natrium in flüssigem Ammoniak, 65-proz. Bromwasserstoffsäure oder mit Silbernitrat und anschließender Behandlung mit Natronlauge nicht erhalten werden. Hingegen gelang die Spaltung beim Kochen mit 57-proz. Jodwasserstoffsäure in 70 % Ausbeute.

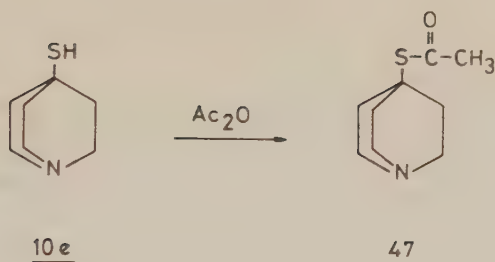
Schema III





4.8. Chinuclidyl-4-methylsulfon (10g) entstand in 72 % Ausbeute durch Oxidation der Methylthioverbindung 10f bei 25° mit einem Ueberschuss an 30-proz. Wasserstoffperoxid in Eisessig.

4.9. 4-Acetylthiochinucidin (47) entstand aus dem Thiol 10e mit Essigsäureanhydrid bei Raumtemperatur. Der Thioester 47 (IR.-spektroskopisch bestimmt) wurde jedoch bereits bei der Bildung des Hydrochlorids mit HCl in Aether wieder zum Thiol 10e gespalten. Ebensowenig konnte ein Hydroperchlorat durch Umsatz der freien Base mit einem Ueberschuss an 60-proz. Perchlorsäure oder durch Umsalzen des Hydrochlorids mit Silberperchlorat in Methanol hergestellt werden.



4.10. Synthesen in der Literatur beschriebener 4-substituierter Chinuclidine

Die folgenden Verbindungen wurden nach Vorschriften der Literatur hergestellt:

4-Hydroxychinuclidin (10h): Brenneisen und Grob [34]

4-Chlorchinuclidin (10i) : Grob und Kostka [35]

4-Bromchinuclidin (10k) : Brenneisen und Grob [34]

4-Jodchinuclidin (10l) : Grob und Kostka [35]

4-Aminochinuclidin (10m) : Fischer und Grob [37] sowie
Mikhлина et al. [39]

4-Dimethylaminochinuclidin (10n): Mikhлина et al. [39]

4-Acetylaminochinuclidin (10o) : Fischer und Grob [37]

4-Aethoxycarbonylaminochinuclidin (10p): Fischer und Grob [37]
sowie Mikhлина et
al. [39]

5. pK-MESSUNGEN

Die Bestimmung der pK_A -Werte erfolgte nach der unten beschriebenen Methode [46].

0,1 mMol analysenreines Hydroperchlorat des betreffenden 4-substituierten Chinuclidins wurden in einem thermostatisierten Titriergefäss in 10 ml bidestilliertem Wasser gelöst und mit 0,1 N Natronlauge (Merck) in 0,05 ml-Portionen unter Stickstoffbegasung mit einer 0,5 ml Mikrokolbenbürette (Metrohm E 457) titriert. Als pH-Messgerät diente ein Präzisionskompensator (Metrohm E 388), an den eine Glaselektrode (Metrohm EA 109/UX) und eine Kalomel-Bezugselektrode (Metrohm EA 404) angeschlossen waren. Die Eichung der Messkette erfolgte mit Metrohm-Puffern pH 7 und pH 9. Die genaue Bestimmung der Molarität der Natronlauge erfolgte durch Einstellung gegen Amidosulfonsäure (H_2NSO_3H) als Urtitersubstanz.

Die Messungen bei 25° und 35° wurden mit einem Colora-Thermostaten, jene bei 15° mit einem Heto-Kyostaten durchgeführt. Die Temperaturen wurden mit einem vom eidgenössischen Bureau für Mass und Gewicht geeichten Thermometer kontrolliert und schwankten maximal um $\pm 0,05^\circ$. Für Säure-Base Gleichgewichte in verdünnten Lösungen gilt:

$$pK_A = pH - \log c_B / c_{BH^+} \quad (1)$$

wobei c_B = Konzentration der Base

c_{BH^+} = Konzentration der konjugaten Säure

pK_A = negativer Logarithmus der Gleichgewichtskonstanten K_A der Reaktion:



Wie aus Gleichung (1) ersichtlich ist, lässt sich aus jedem einzelnen Titrationspunkt ein pK_A -Wert errechnen. Dies geschah in folgender Weise mit Hilfe eines programmierbaren Tischrechners von Hewlett und Packard.

- a. Die Berechnung von $[H^+]$ und $[OH^-]$ aus dem jeweils gemessenen pH-Wert erfolgte nach den untenstehenden Beziehungen:

$$[H^+] = 10^{-pH}$$

$$14 - pH = pOH$$

$$[OH^-] = 10^{-pOH}$$

- b. Die Berechnung des pK_A -Wertes für jeden Titrationspunkt aus der Molarität der Natronlauge (0,1), ml zugegebener Natronlauge (ml), pH-Wert und Molarität der vorgelegten Säure (c) geschah nach folgender Formel:

$$pK_A - pH + \log \frac{\frac{0,1-0,1 \cdot ml}{0,1} \cdot c - [H^+] + [OH^-]}{\frac{0,1 \cdot ml}{0,1} \cdot c + [H^+] - [OH^-]}$$

- c. Die statistische Auswertung erfolgte nach dem sogenannten Ausreissertest von Nalimov [47] ebenfalls auf dem Tischrechner von Hewlett und Packard. Den Berechnungen von Nalimov liegen folgende Formeln zugrunde:

$$r^* = \frac{|x^* - \bar{x}|}{s} \sqrt{\frac{N}{N-1}}$$

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^N x_i}{N} = \text{Mittelwert}$$

x^* = ausreisserverdächtiger Wert

$$s = \pm \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N x_i^2 - \bar{x} \sum_{i=1}^N x_i}{N-1}} = \text{Standardabweichung}$$

N = Anzahl Messwerte

r^* wird für jedes x_i , das dann zu x^* wird, berechnet. r^* wird mit tabellierten statistischen Grössen r_i verglichen, wobei entschieden wird, ob x^* ein Ausreisser ist oder nicht. Wenn ja, so wird x^* eliminiert und die Rechnung mit einem neuen Mittelwert wieder für alle x_i durchgeführt. Dies solange, bis kein Ausreisser mehr feststellbar ist. Dann wird das Ergebnis in Standardform ausgedruckt.

Standardform: Resultat : $x \pm T$, $(\pm s, P\%, N) \pm \text{Vertrauen}$

$T = s \cdot t = \text{Streubereich}$

$t = \text{Studentfaktor (enthält manuelle und apparative Fehler und ist abhängig von P)}$

$P = \text{statistische Sicherheit}$

N = Zahl Messwerte, die nach dem Ausreissertest noch für die Rechnung verwendet wurden.

$$\text{Vertrauen} = \frac{T}{\sqrt{N}}$$

Den Streubereich T kann man folgendermassen definieren: T ist die Standardabweichung von den Einzelwerten für eine statistische Sicherheit von P%.

Das Vertrauen kann man als die Standardabweichung vom Mittelwert für eine statistische Sicherheit von P% definieren.

- d. Berechnung von Regressions- und Korrelationskoeffizienten [48]. Das Rechenprogramm bestimmt aus N Wertepaaren (x, y) den Korrelationskoeffizienten (nach Pearson-Bravais) und zugleich die Koeffizienten A und B der linearen Regressionsfunktion.

$$y' = A + Bx$$

wobei mit y' der "ausgegliche" y-Wert und mit y der jeweilig beobachtete Wert bezeichnet wird. Die Koeffizienten A und B werden nach dem Prinzip der Quatrante so bestimmt, dass

$$\sum_i (y - y')^2 \quad (i = 1 \text{ bis } N)$$

ein Minimum wird.

Der Korrelationskoeffizient r wird nach folgender Formel berechnet:

$$r = \frac{\sum_i xy - N\bar{x}\bar{y}}{(\sum_i x^2 - N\bar{x}^2) (\sum_i y^2 - N\bar{y}^2)}$$

$$\text{wobei } \bar{x} = \frac{1}{N} \sum_i x \quad \text{und } \bar{y} = \frac{1}{N} \sum_i y$$

Der Korrelationskoeffizient r gibt eine quantitative Auskunft über den Zusammenhang von Messpunkten, von dem die Regressionsgerade den optischen Eindruck vermittelt. Der Korrelationskoeffizient ist unabhängig von der Einheit der Messpunkte und kann alle Werte zwischen -1 und $+1$ annehmen. Ist $r = \pm 1$, so ist der Zusammenhang direkt bzw. indirekt linear; ist $r = 0$, so liegt kein Zusammenhang vor. Für die Koeffizienten der Regressionsfunktion gilt:

$$A = \bar{y} - B\bar{x}$$

$$B = \frac{\sum xy - N\bar{x}\bar{y}}{\sum x^2 - N\bar{x}^2}$$

5.1. Messresultate:

Tabelle 6: pK_A -Werte der Hydroperchlorate von 4-substituierten Chinuclidinen in Wasser bei 25°.

R	pK_A	$\pm T$	$\pm s \cdot 10^{-3}$	P%	N	$\pm v \cdot 10^{-3}$
H	10,97	0,03	6,86	99	15	5,27
OH	9,44	0,01	3,54	99	10	3,64
OCH ₃	9,31	0,02	4,82	99	12	4,32
OCOCH ₃	8,99	0,02	6,80	99	13	5,76
Cl	8,62	0,01	2,85	99	18	1,95
Br	8,49	0,02	5,13	99	10	8,44
J	8,70	0,03	9,01	99	8	7,53
NH ₂	10,10 ^{a)}	0,02	6,08	99	10	6,24
NHCH ₃	10,28 ^{b)}	0,02	6,17	99	11	5,89
N(CH ₃) ₂	10,11 ^{c)}	0,03	9,43	99	12	8,43
NO ₂	7,65	0,02	5,57	99	14	4,49
NHCOCH ₃	9,54	0,01	4,49	99	17	3,55
NHCOOC ₂ H ₅	9,57	0,01	3,48	99	12	3,12
SH	9,00 ^{d)}	0,50				
SC ₂ H ₅	9,46	0,02	4,81	99	11	4,60
SO ₂ CH ₃	7,85	0,05	13,81	99	9	15,45

a) pK_1 des Dihydroperchlorates ist $6,92 \pm 0,02$

b) pK_1 des Dihydroperchlorates ist $7,03 \pm 0,02$

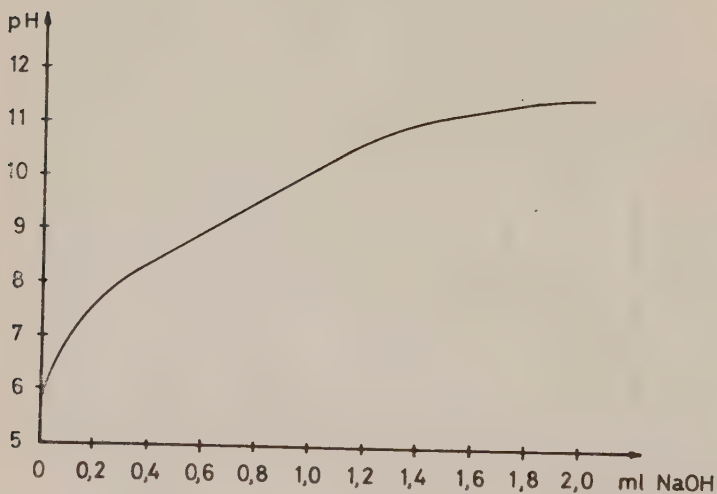
c) pK_1 des Dihydroperchlorates ist $6,57 \pm 0,03$

d) pK_2 des Thiols ist $11,20 \pm 0,04$

Tabelle 7: pK_A -Werte einiger 4-substituierter Chinuclidine bei drei verschiedenen Temperaturen:

R	Temperatur		
	15°	25°	35°
CN	8,24	8,07	7,90
SCH ₃	9,67	9,46	9,28
CH ₃ [25]	11,17	10,88	10,59

FIGUR 1



Die pK_A -Werte für das Thiol 10e sowie für das Thiolat 10e⁻ sind geschätzt und daher nicht so genau wie die übrigen pK_A -Werte. Wie Figur 1 zeigt überlagern sich beide Titrationskurven, sodass es möglich ist, dass der pK_A -Wert für das Thiol ungefähr eine halbe pK_A -Einheit zu klein ist.

6. DISKUSSION DER RESULTATE

In Tabelle 9 sind die pK_A -Werte von 38 im hiesigen Arbeitskreis hergestellten 4-substituierten Chinuclidine (10) zusammengefasst [19]. In der Dissertation von W.D. Treffert wird über die Messung der pK_A -Werte der Verbindung Nr. 1 bis 4, 9, 19, 20 und 22, in der Dissertation W. Simon über die Messung der pK_A -Werte der Verbindungen Nr. 1 bis 5 und in der Dissertation E. Ceppi über die Messung der pK_A -Werte der Verbindungen Nr. 6 bis 8, 10 bis 18 und 21 berichtet. Die pK_A -Werte erstrecken sich über einen Bereich von 3,55 pK -Einheiten, nämlich von 11,20 für die schwächste konjugate Säure ($R=S^-$) bis 7,65 für die stärkste konjugate Säure ($R = \text{Nitro}$). Kolonne 4 der Tabelle 9 zeigt die neuen mit Hilfe der pK_A -Werte der Hydroperchlorate 4-substituierter Chinuclidine (10) nach folgender Formel

$$- \log K_A^R / K_A^H = \rho \cdot \sigma \quad (1)$$

$$\text{oder} \quad pK_A^R - pK_A^H = \rho \cdot \sigma \quad (2)$$

berechneten induktiven Substituentenkonstanten σ . Für die

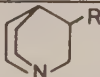
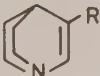
pK_A -Messung des unsubstituierten Chinuclidinhydroperchlorat wurde ρ willkürlich gleich 1 gesetzt, wodurch sich Formel 2 zu

$$pK_A^R - pK_A^H = \sigma \quad (\rho = 1) \quad (3)$$

vereinfacht. Diese σ -Werte sind reine induktive Substituentenkonstanten wie Grob und Taft [55] zeigen, und der Einfluss des Substituenten auf das Reaktionszentrum kann am ehesten mit dem Feld-Modell von Westheimer und Kirkwood [55] [56] beschrieben werden. Ein negatives Vorzeichen bedeutet einen elektronenziehenden -I-Effekt, ein positives Vorzeichen einen elektronenabstossenden +I-Effekt.

Diese Beziehung für σ gilt nur, wenn der Substituent an einem sp^3 -hybridisierten C-Atom gebunden ist, wie Grob und Kaiser [9] und verschiedene andere Autoren [57] [58] [59] [60] [61] zeigten. Grob und Kaiser [9] haben die pK_A -Werte 3-substituierter Chinuclidine (9) und 3-substituierter Chinuclidene-2 (48) in Wasser bei 25° bestimmt. Die Ergebnisse zeigen, dass die pK_A -Werte um eine bis zwei pK-Einheiten tiefer liegen, wenn der Rest R an einem sp^2 -hybridisierten C-Atom gebunden ist, als dies für die sp^3 -hybridisierten gesättigten Chinuclidine 9 der Fall ist. Verschiedene andere Autoren [57] [58] [59] [60] [61] zeigen, dass der Methyl-Gruppe an einem sp^3 -hybridisierten C-Atom ein geringer -I-Effekt zugeordnet werden muss.

Tabelle 8

R =	H	COOCH ₃	CONH ₂	CN	
<u>9</u> 	10,95	9,40	9,67	7,81	pK_A
<u>48</u> 	9,82	7,17	7,32	5,84	pK_A

Die Schwankungen der pK_A -Werte einer einzelnen Verbindung in einer Messreihe sind im allgemeinen kleiner als der berechnete Gesamtfehler, sodass von signifikanten pK -Differenzen gesprochen werden kann. Wiederholung der Messung des unsubstituierten Chinuclidins ergab den gleichen Wert, den schon Treffert [29] und Simon [25] bestimmt haben.

Eine Bestätigung, dass die Reihenfolge der pK_A -Werte der einzelnen Substituenten bei 25° nicht zufällig ist, gibt die Temperaturabhängigkeit der pK_A -Werte (Figur 2). Die Differenzen der Dissoziationskonstanten von 4-Methyl- [25], 4-Methylthio- und 4-Cyanochinuclidin bleiben zumindest über den Bereich von 15° bis 35° nahezu konstant.

Die Reihenfolge der Basizitäten 4-substituierter Chinuclidine (10) der Verbindungen Nr. 1 bis 22 wurde in den Dissertationen von Treffert [29], Simon [25] und Ceppi [40] diskutiert.

Ueber die Reihenfolge der in dieser Arbeit gemessenen Basizitäten 4-substituierter Chinuclidine (10) können folgende Schlussfolgerungen gezogen werden:

1) Bei den Sauerstoffverbindungen nimmt der -I-Effekt von der Hydroxy-Gruppe (Nr. 23) über die Methoxy-Gruppe (Nr. 24) zur Acetoxy-Gruppe (Nr. 25) zu. Der abgeschwächte -I-Effekt der Hydroxy-Gruppe gegenüber der Methoxy-Gruppe wurde von verschiedenen Autoren [3] [5] [15] ebenfalls gefunden und kann durch Wasserstoffbrückenbildung mit Wassermolekülen erklärt werden. Dadurch wird die Elektronendichte am Sauerstoffatom erhöht.

2) Ueberraschenderweise nimmt bei den Halogenen der -I-Effekt von J (Nr. 28) über Cl (Nr. 26) nach Br (Nr. 27) zu. Bei den Verbindungen Nr. 13 bis 15 steigt der -I-Effekt in der Reihenfolge $\text{CH}_2\text{Cl} < \text{CH}_2\text{Br} < \text{CH}_2\text{J}$. Das scheint im Wider-

spruch zur allgemeinen Annahme zu sein, dass der -I-Effekt mit zunehmender Elektronegativität zunimmt: $J < Br < Cl < F$ [45] [48]. Wie schon erwähnt, fanden andere Autoren [3] [5] [15] ebenfalls Abweichungen von dieser Reihenfolge. Ein Grund ist wahrscheinlich in den verschiedenen Bindungslängen der Halogene zu suchen. Jedenfalls zeigen die unterschiedlichen Ergebnisse, dass die effektiven Effekte der Halogene nicht so stark verschieden sind, wie allgemein aus den Elektronegativitätsunterschieden geschlossen wurde.

3) Bei den Stickstoffverbindungen zeigt die Nitro-Gruppe (Nr. 34) wie erwartet den stärksten -I-Effekt aller untersuchten Substituenten R. Der grössere -I-Effekt der N-Acetyl-Gruppe (Nr. 32) im Vergleich zur Aethoxycarbonylamino-Gruppe (Nr. 33) lässt sich durch die bessere Kompensation des -M-Effektes der Carbonyl-Gruppe durch die Aethoxy-Gruppe erklären. Die pK_A -Werte des primären und tertiärenamins sind innerhalb der Fehlergrenze gleich. Ihre -I-Effekte sind deutlich grösser als beim sekundären Amin.

4) Bei den Schwefelverbindungen nimmt der -I-Effekt von der Methylthio-Gruppe (Nr. 37) über die Thiol-Gruppe (Nr. 35) zur Methylsulfon-Gruppe (Nr. 38) hin zu. Der Wert für das Thiol ist allerdings nicht zuverlässig. Die Sulfon-Gruppe zeigt nach der Nitro-Gruppe den zweitstärksten -I-Effekt. Bei den Schwefelverbindungen ist die Reihenfolge Thiol $>$ Methylthio umgekehrt wie bei den entsprechenden Sauerstoffverbindungen (Nr. 23 und 24), was auf die geringere Tendenz der Thiol-Gruppe Wasserstoffbrücken auszubilden zurückgeführt werden kann.

FIGUR 2: Temperaturabhängigkeit der pK_A -Werte von 4-R-Chinuclidinen

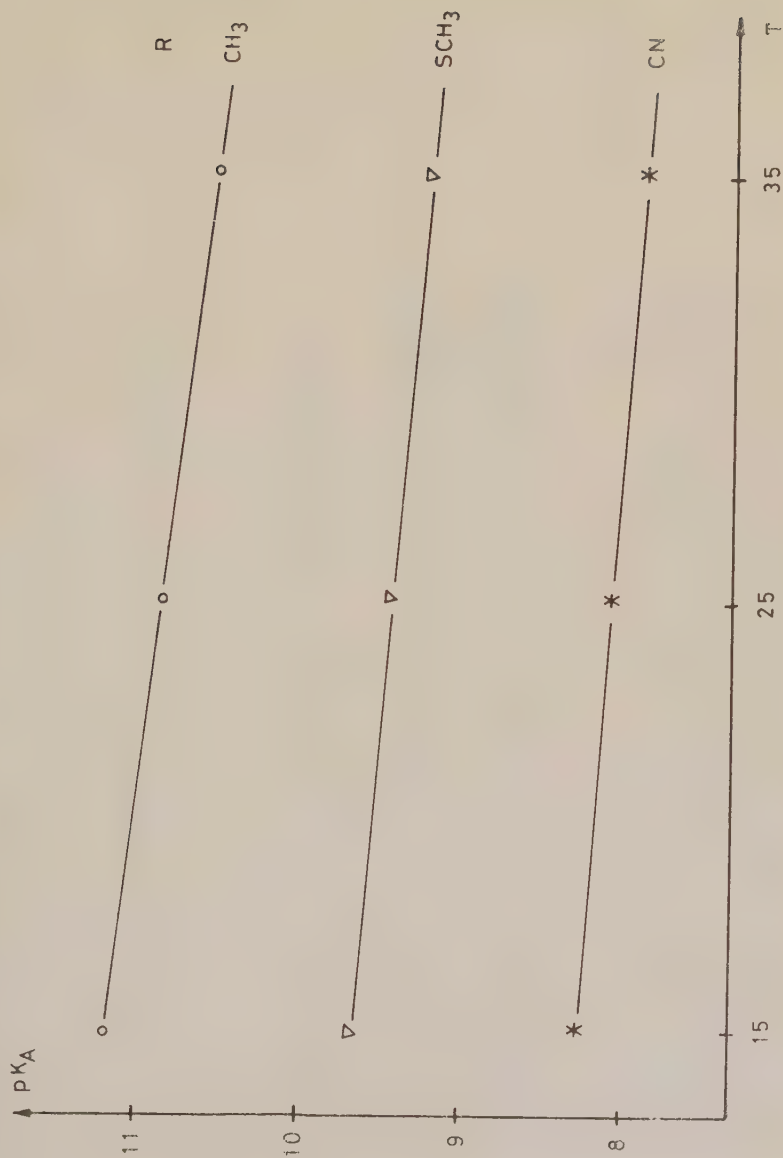


Tabelle 9 pK_A -Werte von 4-substituierten Chinuclidinen
in Wasser bei 25°.



10

Nr.	R	pK_A	σ
1	H	$10,96 \pm 0,02$	
2	CH_3	$10,88 \pm 0,03$	- 0,08
3	CH_2CH_3	$10,95 \pm 0,03$	- 0,01
4	$CH(CH_3)_2$	$11,02 \pm 0,04$	0,06
5	$C(CH_3)_3$	$11,07 \pm 0,03$	0,11
6	$CH=CH_2$	$10,60 \pm 0,01$	- 0,36
7	C_6H_5	$10,20 \pm 0,04$	- 0,76
8	$C\equiv CH$	$9,53 \pm 0,03$	- 1,43
9	CH_2OH	$10,45 \pm 0,01$	- 0,51
10	CH_2OCH_3	$10,50 \pm 0,01$	- 0,46
11	CH_2OCOCH_3	$10,27 \pm 0,03$	- 0,69
12	CH_2OTs	$9,87 \pm 0,03$	- 1,09
13	CH_2Cl	$10,19 \pm 0,02$	- 0,77
14	CH_2Br	$10,13 \pm 0,02$	- 0,83
15	CH_2J	$10,12 \pm 0,02$	- 0,84
16	$CH(OH)_2$	$9,90 \pm 0,03$	- 1,06
17	COO^-	$10,55 \pm 0,02$	- 0,41

Tabelle 9 (Fortsetzung)

Nr.	R	pK _A	σ
18	COOCH ₃	9,46 ± 0,02	- 1,50
19	COOC ₂ H ₅	9,44 ± 0,01	- 1,52
20	COCH ₃	9,45 ± 0,01	- 1,51
21	CONH ₂	9,38 ± 0,01	- 1,58
22	CN	8,07 ± 0,01	- 2,89
23	OH	9,44 ± 0,01	- 1,52
24	OCH ₃	9,31 ± 0,01	- 1,65
25	OCOCH ₃	8,99 ± 0,01	- 1,97
26	Cl	8,62 ± 0,01	- 2,34
27	Br	8,49 ± 0,02	- 2,47
28	J	8,70 ± 0,03	- 2,26
29	NH ₂	10,10 ± 0,02	- 0,86
30	NHCH ₃	10,28 ± 0,02	- 0,68
31	N(CH ₃) ₂	10,11 ± 0,03	- 0,85
32	NHCOCH ₃	9,54 ± 0,01	- 1,42
33	NHCOOC ₂ H ₅	9,57 ± 0,01	- 1,39
34	NO ₂	7,65 ± 0,02	- 3,31
35	SH	9,0 ± 0,5	
36	S ⁻	11,20 ± 0,04	0,24
37	SCl ₃	9,46 ± 0,02	- 1,50
38	SO ₂ CH ₃	7,85 ± 0,04	- 3,11

5) Beim Vergleich entsprechender Stickstoff-, Schwefel- und Sauerstoffverbindungen ist ersichtlich, dass der -I-Effekt in dieser Reihenfolge zunimmt. Verglichen werden hierzu das sekundäre Amin (Nr. 30), die Methylthio-Verbindung (Nr. 37) und die Methoxy-Gruppe (Nr. 24). Die Hydroxy-Gruppe und die Thiol-Gruppe können wegen der unterschiedlichen Tendenz zur Ausbildung von H-Brücken nicht verglichen werden.

Tabelle 10

Nr.	R	RCH_2COOH <u>7</u> pK_A in $\text{H}_2\text{O}/25^\circ$ [15]	 <u>8</u> pK_A in 50-proz. EtOH/ 25° [3] [16]
1	H	4,76	6,87
2	CH_3	4,87	6,87
3	C_2H_5	4,82	6,89
4	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	4,80	
5	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	4,99	
6	$\text{CH}=\text{CH}_2$	4,35	
7	C_6H_5	4,31	
8	$\text{C}\equiv\text{CH}$	3,32	
9	CH_2OH	4,50	6,80
10	CH_2OCH_3	4,46	
13	CH_2Cl	4,10 ¹⁾	
14	CH_2Br	3,99 ¹⁾	
15	CH_2J	4,08 ¹⁾	

1) Messung bei 18° .

Tabelle 10 (Fortsetzung)

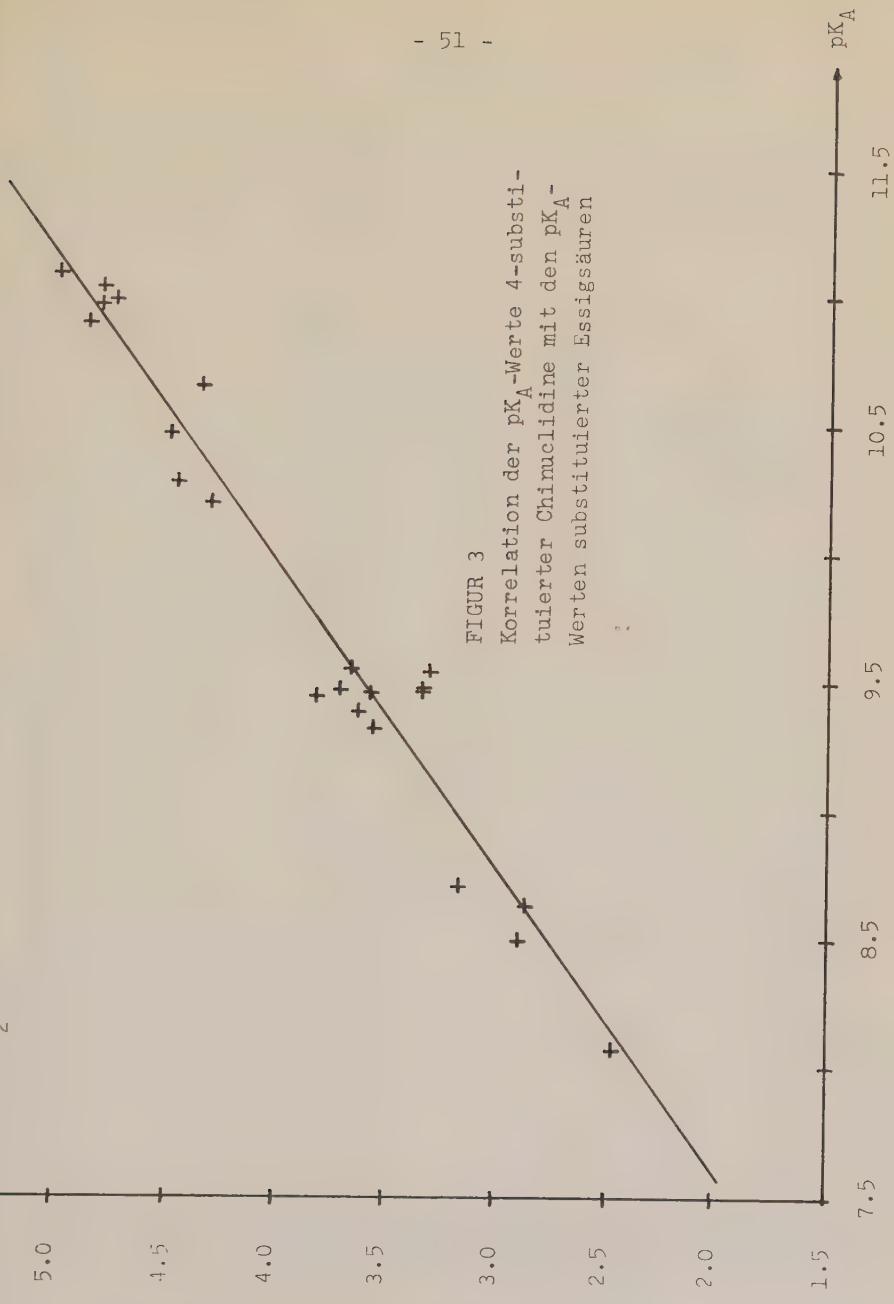
Nr.	R	pK_A von <u>1</u>	pK_A von <u>2</u>
17	COO^-	5,40	
18	$COOCH_3$	3,35	
19	$COOC_2H_5$	3,35	6,40
20	$COCH_3$	3,58	
21	$CONH_2$	3,64	
22	CN	2,47	5,90
23	OH	3,83	6,50
24	OCH_3	3,57	6,40
26	Cl	2,86	6,13
27	Br	2,90	6,14
28	J	3,17	
32	$NHCOCH_3$	3,67	
34	NO_2	1,68	5,82
35	SH	3,68	
37	SCH_3	3,72	
38	SO_2CH_3	2,44	

Im Folgenden sollen die Effekte der in dieser Arbeit beschriebenen Gruppen in 4-Stellung des Chinuclidins mit den Effekten dieser Gruppen in anderen Modellverbindungen verglichen werden. Dabei handelt es sich, wie die Tabellen 10 und 11 zeigen, um pK_A -Werte und Solvolysengeschwindigkeiten bzw. daraus berechnete polare Substituentenkonstanten.

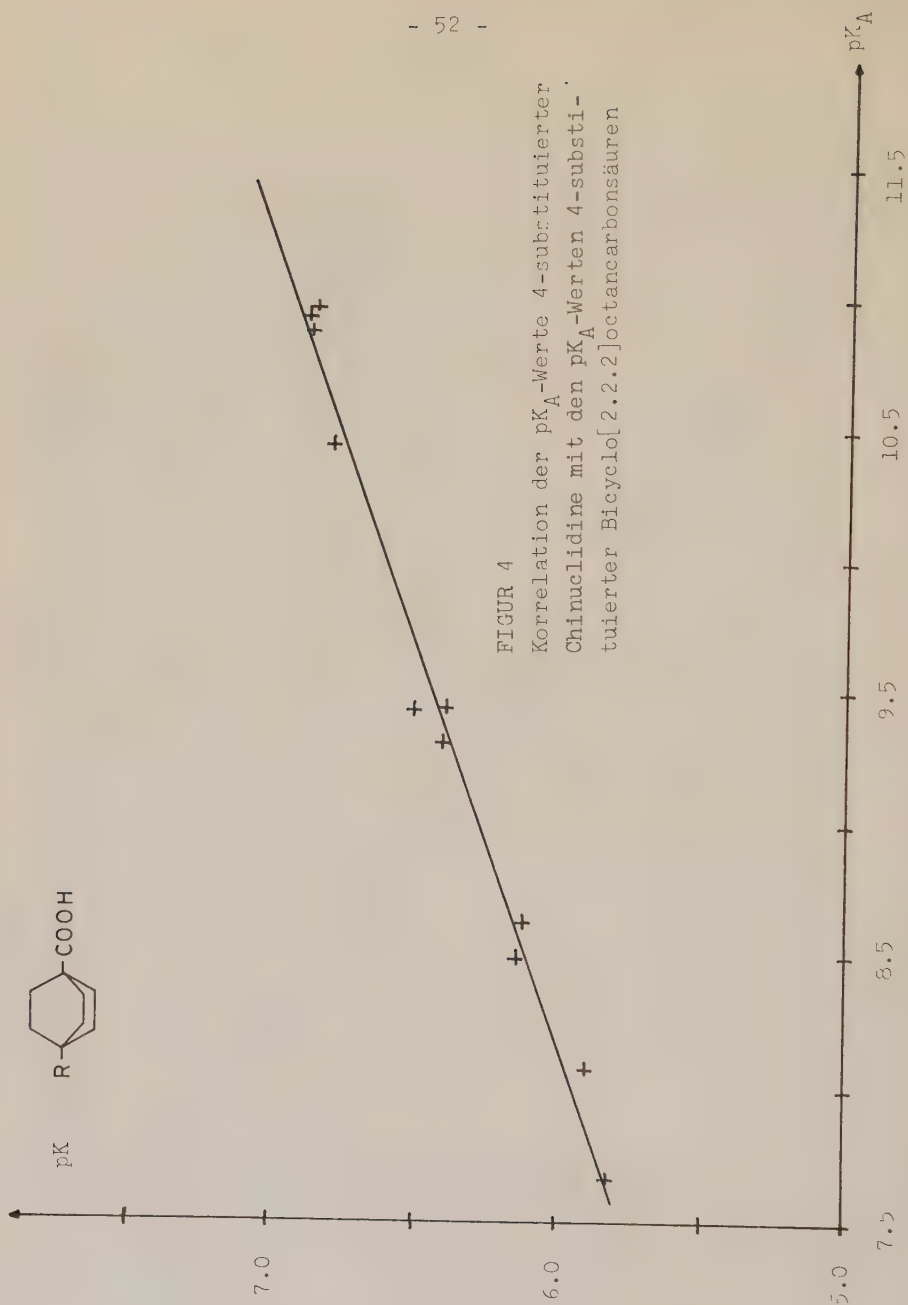
Ein Vergleich der pK_A -Werte substituierter Essigsäuren (7) [15] zeigt keine vollkommene Uebereinstimmung mit denjenigen der 4-substituierten Chinuclidine (10). Die Umkehrung der induktiven Reihenfolge einzelner Reste R oder aber die teils grossen Abweichungen von der Korrelationsgeraden (Figur 3, Korrelationskoeffizient $r = 0,9788$) lässt sich durch die sterisch bedingte unterschiedliche Solvation der Carboxyl-Gruppe in den substituierten Essigsäuren erklären. Es sind gerade die voluminösen Reste R, die die grössten Abweichungen von der Korrelationsgeraden aufweisen. Schon aus diesem Grund sind substituierte Essigsäuren (7) als Modelle zur Bestimmung induktiver Substituenteneffekte weniger geeignet.

Wegen der relativ kleinen Zahl bekannter pK_A -Werte von 4-substituierten Bicyclo[2.2.2]octancarbonsäuren (8) [3] [16] ist der Vergleich mit den pK_A -Werten 4-substituierter Chinuclidine (10) mangelhaft. Es kann daher nicht entschieden werden, ob die Substituenteneffekte einander proportional sind. Mit den wenigen Werten wurde eine recht gute Korrelation erhalten (Figur 4, $r = 0,9939$). Wie aus Tabelle 10 ersichtlich ist, sind die pK_A -Differenzen bei den Bicyclo[2.2.2]octancarbonsäuren (8) wegen des relativ grossen Abstandes des Restes R vom Reaktionszentrum klein und für die Alkane und das Wasserstoffatom innerhalb der Fehlergrenze gleich. Zudem muss berücksichtigt werden, dass sich beide Messreihen auf verschiedene Lösungsmittel beziehen.

$pK - RCH_2COOH$



FIGUR 3
Korrelation der pK_A -Werte 4-substituierter Chimuclidine mit den pK_A -Werten substituierter Essigsäuren



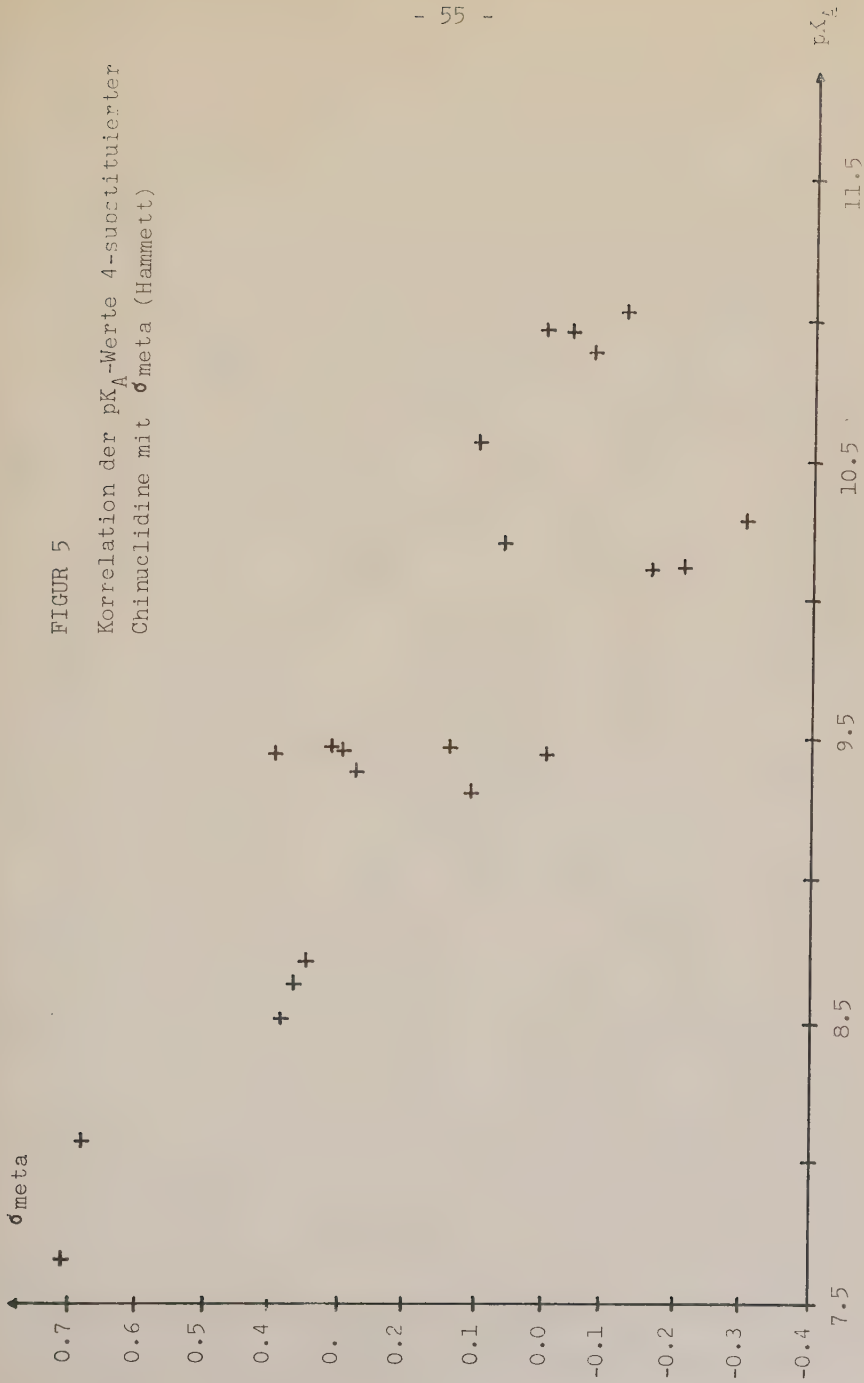
Interessant ist der Vergleich der pK_A -Werte 4-substituierter Chinuclidine (10) mit den von verschiedenen Autoren vorgeschlagenen polaren Substituentenkonstanten (Tabelle 11).

Tabelle 11

Nr.	R	pK_A	σ_{meta} (Hammett) [5]	σ^* (Taft) [1]	σ_I (Taft) [11]	σ_I (Charton) [15]
1	H	10,96	0,00	0,49	0,00	0,00
2	CH ₃	10,88	-0,07	0,00	-0,08	-0,05
3	CH ₂ CH ₃	10,95	-0,04	-0,10	-0,03	-0,05
4	CH(CH ₃) ₂	11,02	-0,12	-0,19		-0,03
5	C(CH ₃) ₃	11,07		-0,30		-0,07
6	CH=CH ₂	10,60			0,01	0,09
7	C ₆ H ₅	10,20	0,06	0,60	0,08	0,10
8	C≡CH	9,53				0,35
9	CH ₂ OH	10,45		0,55	0,01	0,05
10	CH ₂ OCH ₃	10,50		0,52		0,07
11	CH ₂ OCOCH ₃	10,27				
12	CH ₂ OTs	9,87				
13	CH ₂ Cl	10,19		1,05	0,14	0,15
14	CH ₂ Br	10,13		1,00		0,18
15	CH ₂ I	10,12		0,85		0,16
16	CH(OH) ₂	9,90				
17	COO ⁻	10,55	0,10		-0,35	-0,17

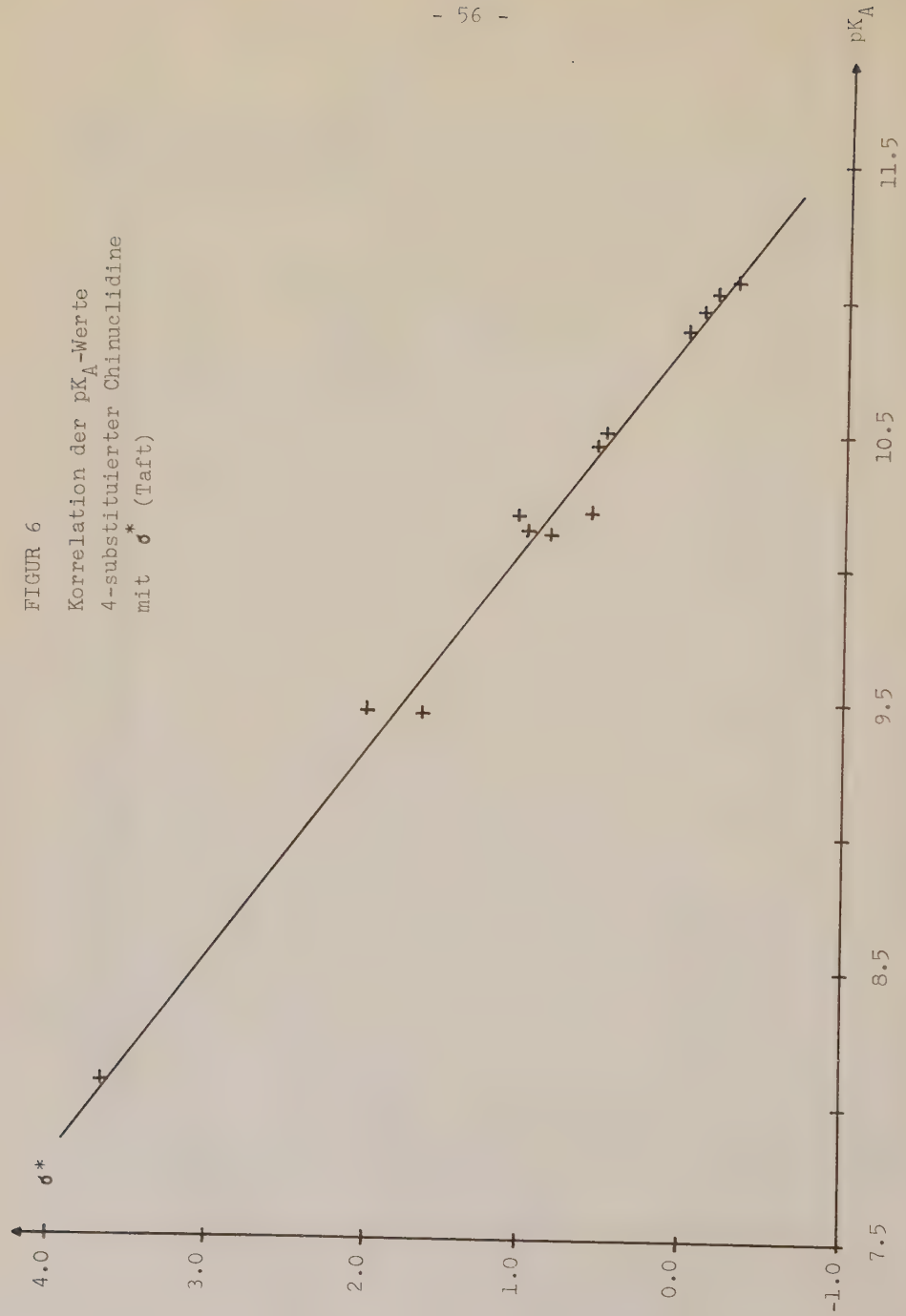
Tabelle 11 (Fortsetzung)

Nr.	R	pK _A	σ_{meta} (Hammett) [5]	σ^* (Taft) [1]	σ_{I} (Taft) [11]	σ_{I} (Charton) [15]
18	COOCH ₃	9,46	0,31	2,00		0,34
19	COOC ₂ H ₅	9,44	0,40		0,21	0,34
20	COCH ₃	9,45	0,30	1,65	0,23	0,29
21	CONH ₂	9,38	0,28		0,21	0,27
22	CN	8,07	0,68	3,64	0,53	0,58
23	OH	9,44	-0,002		0,16	0,25
24	OCH ₃	9,31	0,11		0,29	0,25
25	OCOCH ₃	8,99			0,33	
26	Cl	8,62	0,37			0,47
27	Br	8,49	0,39		0,44	0,45
28	J	8,70	0,35			0,52
29	NH ₂	10,10	-0,16		0,05	
30	NHCH ₃	10,28	-0,30			
31	N(CH ₃) ₂	10,11	-0,21		0,10	
32	NHCOCH ₃	9,54			0,24	0,25
33	NHCOOC ₂ H ₅	9,57				0,32
34	NO ₂	7,65	0,71		0,60	0,76
35	SH	9,50			0,18	0,26
37	SCH ₃	9,46	0,14		0,14	0,25
38	SO ₂ CH ₃	7,85	0,65		0,62	0,61



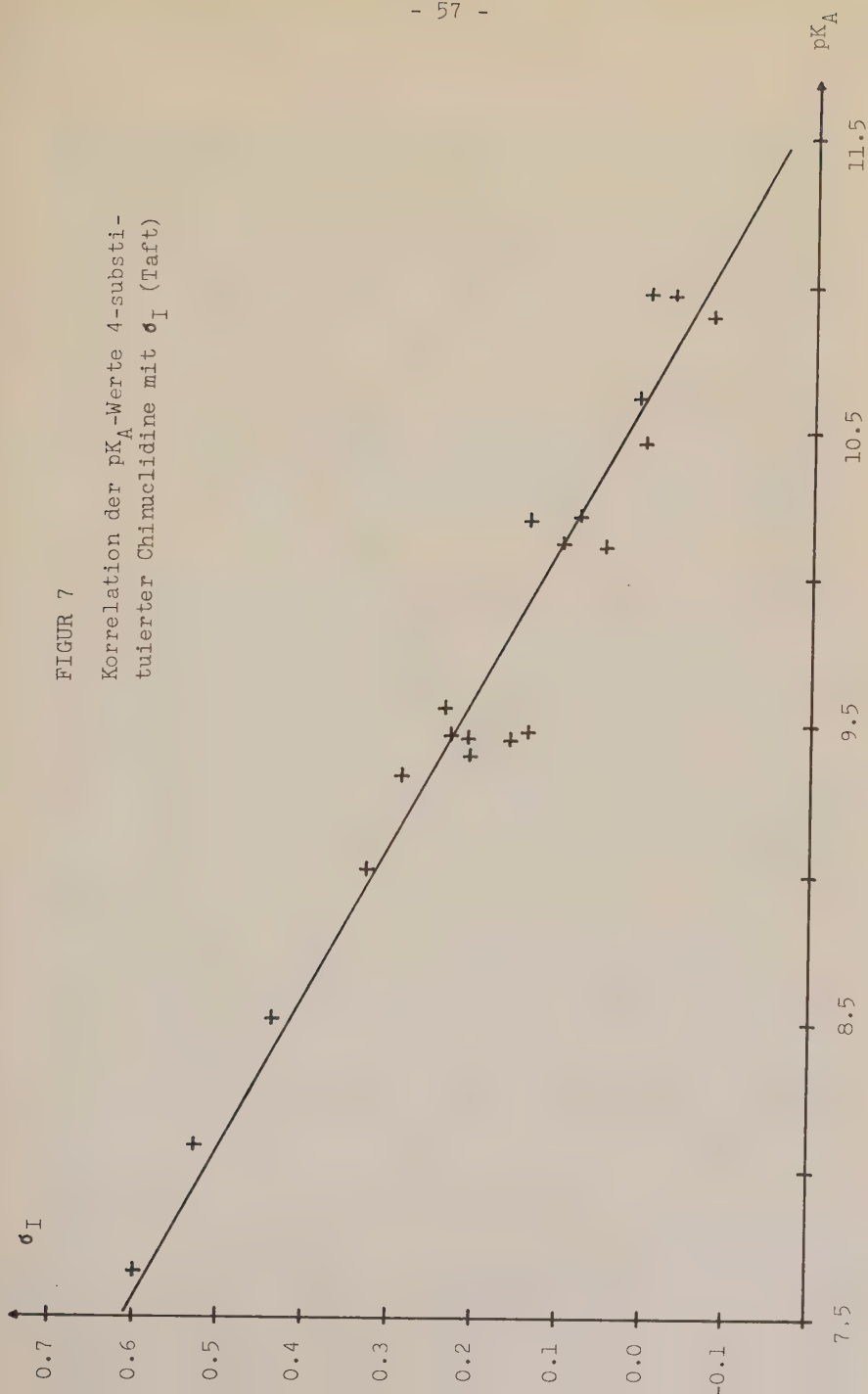
FIGUR 6

Korrelation der pK_A -Werte
4-substituierter Chinuclidine
mit σ^* (Taft)



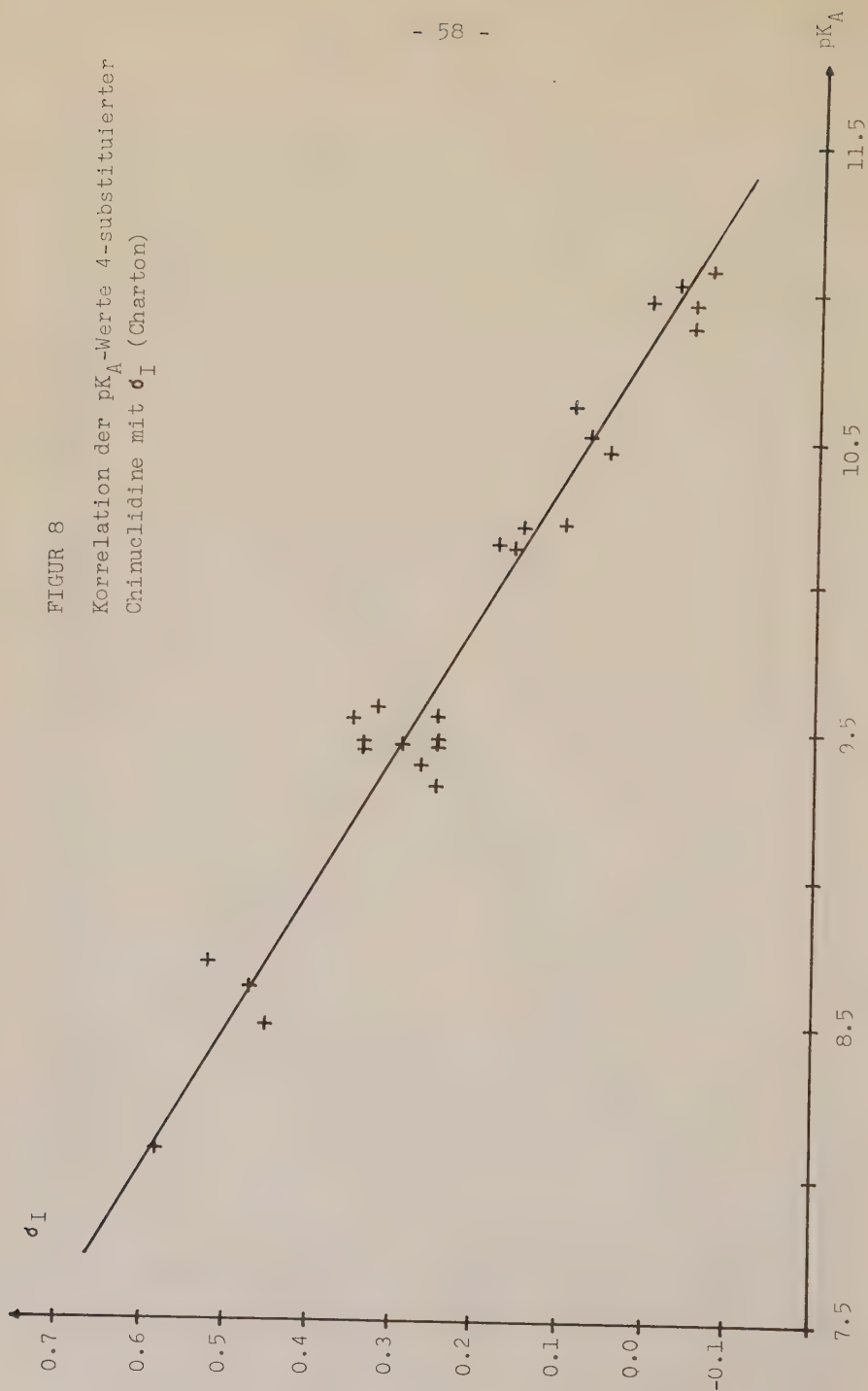
FIGUR 7

Korrelation der pK_A -Werte 4-substituierteter Chimacilidine mit σ_I (Taft)



FIGUR 8

Korrelation der pK_A -Werte 4-substituierter
Chinuclidine mit σ_I (Charton)



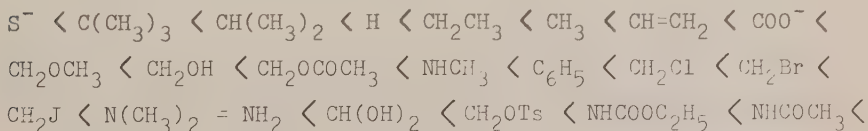
Wie Figur 5 zeigt geben die σ_{meta} -Werte von Hammett [4][5] keine lineare Korrelation ($r = -0,8455$) mit den pK_A -Werten 4-substituierter Chinuclidine; vielmehr lassen sich zwei Gruppen von Substituenten erkennen, deren Punkte auf zwei verschiedenen Geraden eingereiht werden können. Der oberen Geraden entsprechen Substituenten, die nur einen induktiven Effekt zeigen (COOCH_3 , CONH_2 , COO^- , CH_3 etc.), weil keine Resonanz mit dem Phenyl-Ring möglich ist. Auf der unteren Geraden liegen die Substituenten, die noch einen Resonanzeffekt aufweisen können (Cl , OCH_3 , OH , NH_2 etc.). Es wird somit bestätigt, dass die σ_{meta} -Werte keine reinen induktiven Parameter sind, und einen Resonanzanteil enthalten.

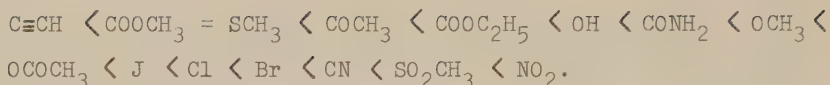
Der Vergleich mit den σ^* -Werten von Taft [1] ergibt eine befriedigende Korrelation (Figur 6, $r = -0,9934$), wenn die unsubstituierte Verbindung (Nr. 1) weggelassen wird. Diese Sonderstellung des Wasserstoffs wurde schon in früheren Arbeiten [25] [29] diskutiert.

Die Korrelation mit den σ_I -Werten von Taft [11] (Figur 7, $r = -0,9759$) und mit den σ_I -Werten von Charton [15] (Figur 8, $r = -0,9764$) sind sehr ähnlich und recht unbefriedigend. In beiden Fällen kann die Carboxylat-Gruppe (Nr. 17) nicht einbezogen werden.

Abschliessend lässt sich feststellen, dass zwischen den pK_A -Werten von 4-substituierten Chinuclidinen (10) und den σ^* -Werten von Taft die beste Uebereinstimmung zustande kommt.

Aufgrund der nunmehr vorliegenden pK_A -Werte 4-substituierter Chinuclidine (10) kann folgende Reihe zunehmender -I-Effekte aufgestellt werden:





Der Thiolat- und der t-Butyl-Gruppe wird ein leichter +I-Effekt zugeschrieben, die Nitro-Gruppe besitzt den stärksten -I-Effekt. Die Methyl-Gruppe weist, wenn am sp^3 -hybridisierten Kohlenstoff gebunden, einen -I-Effekt auf, wie frühere Autoren [57] [58] [59] [60] [61] gezeigt haben. Aufgrund der Literatur [45] weist die Carboxylat-Gruppe einen +I-Effekt auf, doch muss ihr nun ein -I-Effekt zugeschrieben werden.

Die Resultate dieser Arbeit, sowie derjenigen von Treffert [29], Simon [25] und Ceppi [40], bestätigen die Erwartung, dass sich 4-substituierte Chinuclidine (10) als die bisher besten Modelle zur Bestimmung induktiver Substituentenkonstanten erweisen würden. Dies wird auch durch die Messung der Methylierungsgeschwindigkeiten von 4-substituierten Chinuclidinen [20] [41] bestätigt. Es bleibt nun abzuwarten, ob die geplanten Messungen der Basizität 4-substituierter Chinuclidine in der Gasphase zum gleichen Ergebnis führen.

B. EXPERIMENTELLER TEIL

Die Elementaranalysen wurden im Mikrolabor des Instituts für Organische Chemie der Universität Basel von Herrn E. Thommen ausgeführt. Der absolute Fehler beträgt $\pm 0,3 \%$.

Die IR.-Spektren wurden mit einem Beckmann-IR-8 sowie einem Perkin-Elmer-IR-177 Spektrophotometer aufgenommen. Die Aufnahme der NMR.-Spektren mit einem Varian-A-60 Spektrometer besorgten Herr K. Aegerter und Herr P. Jucker im Spektrollabor des Instituts. Die chemischen Verschiebungen δ in ppm beziehen sich auf ein internes Signal von Tetramethylsilan ($\delta = 0$).

Die Schmelzpunkte wurden, wo nicht anders angegeben, auf einem Kofler-Block bestimmt und sind korrigiert.

Freisetzen der Base wie üblich bedeutet: Aufnahme des Salzes in wenig Eiswasser, sättigen mit Pottasche, vollständige Extraktion mit Aether und Abdestillieren des mit Pottasche getrockneten Aethers über eine Vigreux-Kolonne.

Die Hydroperchlorate wurden, wo nicht anders angegeben, folgenermassen hergestellt: die freie Base wurde in Aceton gelöst und mit der berechneten Menge 60 %iger Perchlorsäure versetzt. Dann wurde eingedampft und meist aus Aethanol kristallisiert.

Reinheitsprüfungen erfolgten dünnschichtchromatographisch auf neutralem Alox.

1. VERBESSERTE SYNTHESE VON 4-CARBAETHOXYCHINUCLIDIN

Aethyl-(1-benzyl-4-piperidylium)-cyanoacetat (21) wurde in Abänderung der Vorschrift von Stork und McElvain [49] wie folgt dargestellt:

In einem mit Rückflusskühler und Wasserabscheider versehenen 50-ml-Rundkolben wurde eine Lösung von 18,9 g (0,10 Mol) 1-Benzyl-4-piperidon (Sdp. 126-130°/2 Torr), 13 g (0,115 Mol) Cyanessigsäureäthylester (Fluka AG), 0,5 ml Triäthylamin und 3 ml Eisessig in 20 ml abs. Benzol im Oelbad bei 125° zum Sieden erhitzt. Innerhalb 1 Std. scheiden sich ca. 1,8 ml Wasser (1 Mol-Aequiv.) ab. Die hellrote, klare Reaktionslösung wurde noch ca. 1 Std. weitererhitzt und nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur zuerst mit 25 ml Wasser und dann viermal mit je 25 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurde am RV ¹⁾ eingeeengt und das erhaltene rötliche Oel im Wasserstrahlvakuum bei 70° getrocknet. Nach kurzer Zeit verwandelte sich das Oel in eine hellrote, kristalline Masse. Diese wurde im Mörtel zerrieben, im Tiefkühlraum auf -10° abgekühlt und in kaltem abs. Aether (30 ml) gewaschen. Nochmalige Behandlung der schwach orangefarbenen Kristalle in der oben beschriebenen Weise lieferte 21,34 g (75 %) der Verbindung 21. Aus Aether-Petroläther farblose Kristalle, Smp. 66 - 67°. IR.-Spektrum (CHCl₃): 2800, 2760 (tert. Amin), 2230 (CN), 1725 (COOEt) und 1605 cm⁻¹ (C=C).

(1-Benzyl-4-carboxypiperidyl-4-)essigsäure (22) wurde in Anlehnung an die Vorschrift von Jucker und Süess [50] wie folgt hergestellt:

1) RV = Rotationsverdampfer

31,13 g (0,109 Mol) 21 wurden in 60 ml Aethanol aufgeschlämmt und unter Umschwenken langsam mit 7,77 g (0,119 Mol) Kaliumcyanid in 17,5 ml Wasser versetzt. Dabei entstand unter leichtem Erwärmen eine klare, schwach orange-farbene Lösung, die anschliessend während 15 Min. unter gelegentlichem Umschwenken auf das Dampfbad erhitzt wurde. Die Reaktionslösung wurde am RV zur Hälfte eingeeengt, abgekühlt und mit 164 ml konz. HCl versetzt. Das ausfallende Kaliumchlorid wurde abfiltriert und mit 22 ml konz. HCl gewaschen. Die sauren Filtrate wurden während 70 Std. in einem Ölbad von 140° zum Sieden erhitzt, wobei anfänglich starker Gasentwicklung Hydrolyse und Decarboxylierung stattfanden. Die hellgelbe Lösung wurde am RV eingedampft und der Rückstand unter leichtem Erwärmen in 300 ml Wasser gelöst. Die Lösung wurde danach 3 Std. mit Aktivkohle geschüttelt, filtriert, mit 20 ml einer ca. 18proz. wässrigen Ammoniaklösung unter Rühren versetzt und so die Lösung auf pH 4,3 (potentiometrisch gemessen) eingestellt. Es fällt ein feinkristalliner Niederschlag aus, der über Nacht bei 4° stehen gelassen wurde. Filtrieren und Trocknen im Vakuum-exsiccator über P₂O₅ bis zur Gewichtskonstanz ergaben 27,34 g (90,5 %) der rohen zwitterionischen Aminodicarbonsäure 22. Nach Umkristallisation aus 700 ml Wasser 21,5 g (71 %) prismatische Kristalle vom Smp. 234-236°.

Aus dem auf 200 ml eingeeengten Filtrat kristallisierten beim Kühlen weitere 2,15 g (Ausbeute total 78 %) vom Smp. 233-235° (Zers.). IR.-Spektrum (KBr, cm⁻¹): 3400 (breit, OH assoz.), 1690 (COOH) und 1610 (breit, COO⁻). Zur Analyse wurde eine Probe nochmals aus Wasser umkristallisiert: Smp. 235-235,5° (Zers.).

C ₁₅ H ₁₉ NO ₄ :	Ber.	C	64,96	H	6,91	N	5,05 %
(277,3)	Gef.	C	64,67	H	6,88	N	5,09 %

(1-Benzyl-4-carboxypiperidyl-4)-essigsäureäthylester (32)

10 g (0,0362 Mol) (1-Benzyl-4-carboxypiperidyl-4)-essigsäure (22) wurden in 100 ml 2N HCl gelöst und am RV zur Trockne verdampft. Dann wurde das Hydrochlorid am Wasserstrahlvakuum bei 70 - 80° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Ausbeute 11,3 g (100 %), Smp. 196 - 200°.

10 g (0,0318 Mol) des obigen Hydrochlorids wurden in 50 ml abs. Aethanol unter Erwärmen gelöst und die Lösung nach Abkühlen auf 25° mit einer frisch bereiteten 20proz. Lösung von trockenem HCl in 50 ml abs. Aethanol vereinigt und 60 Min. bei der gleichen Temperatur stehen gelassen ²⁾. Dann wurde bei 25° im Vakuum rasch eingedampft (RV) und der Rückstand bis zur Gewichtskonstanz bei 70-80° im Vakuum getrocknet. Nach ca. 10 Min. Kochen mit 30 ml Aethylacetat unter Rückfluss und anschliessendem Stehen bei 0° kristallisierte das Hydrochlorid von 32. Es wurde abfiltriert und mit trockenem Aether nachgewaschen. Rohausbeute 11 g (100 %), Smp. 186-194°. Aus wenig Aethanol mit Aether bei 0° 9,6 g (88,5 %), Smp. 191-193°.

IR.-Spektrum (KBr, cm^{-1}): 1740-1710 (breit, COOEt und COOH), 1160 (C-O-C). NMR.-Spektrum (D_2O , ppm): 1,25 (3H, t) (C-CH₃), 4,25 (2H, q) (CO-O-CH₂-C).

$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{ClNO}_4$	Ber.	C	59,73	H	7,08	N	4,10	Cl	10,37 %
(340,5)	Gef.	C	59,75	H	7,19	N	3,96	Cl	10,56 %

-
- 2) Es ist wichtig, dass diese Bedingungen genau eingehalten werden, weil sonst Ausgangsmaterial oder Diester isoliert werden.

Lacton der 1-Benzyl-4-(2'-hydroxyäthyl)-piperidin-4-carbonsäure (24a). Unter Feuchtigkeitsausschluss wurden 3,04 g (0,08 Mol) Natriumborhydrid und 6,96 g (0,08 Mol) wasserfreies Lithiumbromid in 100 ml abs. Diglyme (Fluka, über CaH_2 dest.) während 24 Std. bei 60° gerührt. Zur entstehenden Suspension wurden 10 g (0,0293 Mol) des obigen Hydrochlorids von (1-Benzyl-4-carboxypiperidyl-4)-essigsäure-äthylester (32) gegeben und unter Feuchtigkeitsausschluss während 48 Std. bei 60° gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel bei 70° am RV abdestilliert. Die Lösung des Rückstandes in 40 ml Wasser wurde mit 20 ml konz. HCl auf pH 1 gestellt und während 1 Std. auf dem Dampfbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung mit festem pulverisiertem KHCO_3 auf pH 8 gestellt und in drei Scheidetrichtern mit je 60 ml Aether extrahiert. Die ätherischen Phasen wurden noch dreimal mit wenig Wasser gewaschen, um Reste von Diglyme zu entfernen, vereinigt mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (6,48 g, 90%) wurde in Aethylacetat gelöst und mit Petroläther bis zur Trübung versetzt, wobei 4,3 g (58 %) Lacton vom Smp. 57-59° auskristallisierten. Aus Cyclohexan Smp. 63-64°. IR.-Spektrum (CHCl_3 , cm^{-1}): 1765 (Lacton). NMR.-Spektrum (CDCl_3 , ppm): 4,25 (2H, t) ($\text{CO-O-CH}_2\text{-C}$).

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_2$	Ber.	C	73,44	H	7,81	N	5,71 %
(245,3)	Gef.	C	73,59	H	7,80	N	5,74 %

Zur Herstellung grösserer Mengen des Lactons 24a eignet sich das folgende Verfahren, bei welchem der Halbester 32 nicht isoliert wird.

50 g (0,16 Mol) des Hydrochlorids von (1-Benzyl-4-carboxypiperidyl-4)-essigsäure (22) wurden in 250 ml abs. Aethanol unter Erwärmen gelöst und nach dem Abkühlen auf 25° bei der gleichen Temperatur mit einer frisch bereiteten 20proz.

Lösung von trockenem HCl in 250 ml abs. Aethanol vereinigt und 60 Min. bei der gleichen Temperatur stehen gelassen. Dann wurde mit Eis/Kochsalz gekühlt und unter starkem Rühren möglichst rasch mit 2N NaOH auf pH 8 gestellt und bei 50° am RV eingedampft. Der kristalline Rückstand, der aus dem Halbester 32 und NaCl besteht, wurde im Vakuumexsikkator über P₂O₅ getrocknet und sofort für die Reduktion zum Lacton 24a eingesetzt.

Unter Feuchtigkeitsausschluss wurden 15,2 g (0,4 Mol) Natriumborhydrid und 34,8 g (0,4 Mol) wasserfreies Lithiumbromid in 500 ml abs. Diglyme (Fluka, über CaH₂ dest.) während 24 Std. bei 60° gerührt. Zur entstehenden Suspension wurde der obige gut getrocknete Rückstand gegeben und unter Feuchtigkeitsausschluss während 48 Std. bei 60° gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel bei 80° am RV abdestilliert. Die Lösung des Rückstandes in 200 ml Wasser wurde mit 100 ml konz. HCl versetzt und 2 Std. auf dem Dampfbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung mit 500 ml Chloroform unterschichtet und mit festem pulverisiertem KHCO₃ auf pH 8 gestellt, wobei soviel Wasser zugegeben wurde, dass zwei klare Phasen entstanden. Dann wurde noch zweimal mit je 500 ml CHCl₃ extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit wenig Wasser gewaschen, vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand (32,5 g, 83 %) wurde bei 100° am Wasserstrahlvakuum vom noch vorhandenen Diglyme befreit und das Lacton 24a bei 145-147° und 0,02 Torr destilliert. Ausbeute 25,2 g (64 %), Smp. 62-64°. (Die durchschnittlichen Ausbeuten schwankten zwischen 50 und 60 %).

1-Benzyl-4-carbäthoxychinuelidinium-bromid (26). 20 ml abs. Aethanol wurden unter Eiskühlung mit gasförmigem Bromwasserstoff gesättigt (Gewichtszunahme ca. 23,5 g) und unter weiterem Kühlen mit 2 g (0,0082 Mol) des reinen Lactons 24a in

wenig abs. Aethanol versetzt. Die Reaktionslösung wurde 60 Std. bei 30° gerührt und anschliessend bei 40° am RV eingedampft. Der Rückstand wurde in Chloroform aufgenommen und unter Eiskühlung mit 2N K₂CO₃-Lösung extrahiert, wobei das sich bildende Salz 26 in die Chloroformlösung ging. Die wässrige Phase wurde noch dreimal mit Chloroform extrahiert. Die einzelnen organischen Phasen wurden mit wenig ges. NaCl-Lösung gewaschen, vereinigt und über Natriumsulfat getrocknet. Anschliessend wurde eingedampft und bei 70° am Wasserstrahlvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Der schaumartige Rückstand wurde mit abs. Aether zerrieben und die gebildeten Kristalle abfiltriert. Rohausbeute 2,55 g (88 %), Smp. 179 - 182,5°. Zur Analyse wurde eine Probe aus Isopropylalkohol/Aether umkristallisiert, Smp. 183-185°. IR.-Spektrum (KBr, cm⁻¹) 1730 (Estercarbonyl).

C ₁₇ H ₂₄ BrNO ₂	Ber.	C	57,63	H	6,83	N	3,95 %
(354,3)	Gef.	C	57,39	H	6,87	N	3,79 %

Hydrobromid von 4-Carbäthoxychinuclidin (10q). 12,4 g (0,035 Mol) 1- Benzyl-4-carbäthoxychinuclidiniumbromid (26) wurden in 100 ml Methanol über 1,3 g 10proz. Pd/C bei Normaldruck und Raumtemperatur hydriert. Nach Aufnahme der berechneten H₂-Menge (45 Min.) wurde über Hyflo filtriert und die Lösung bei Raumtemperatur am RV eingedampft. Der pulverige Rückstand (9,2 g, 100 %) wurde aus Aethanol/Aether umkristallisiert und lieferte 7,9 g (86 %) 10q in Form glänzender Plättchen. Diese schmelzen teilweise bei 255-261°, erstarren wieder und schmelzen nicht mehr unter 300°. IR.-Spektrum (KBr, cm⁻¹): 1725 (C=O, Ester), 1270 (C-O-C, Ester). NMR.-Spektrum (D₂O, ppm): 1,25 (3H, t, C-CH₃), 4,20 (2H, q, O-CH₂-).

$C_{10}H_{18}BrNO_2$	Ber.	C	45,46	H	6,87	N	5,30 %
(264,2)	Gef.	C	45,50	H	6,90	N	5,38 %

(4-Carboxypiperidyl-4)-essigsäureäthylester-hydrochlorid (30).
(siehe [31]) 0,5 g (0,0022 Mol) Dicarbonsäure 29-hydrochlorid wurden in einer frisch bereiteten 10proz. Lösung von trockenem HCl in 50 ml abs. Aethanol gelöst und 48 Std. bei 25° stehen gelassen. Dann wurde bei 50° am RV eingedampft und der Rückstand bis zur Gewichtskonstanz bei 70 bis 80° am Wasserstrahlvakuum getrocknet. Nach ca. 10 Min. Kochen unter Rückfluss mit 1,5 ml Aethylacetat und anschliessendem Stehen bei 0° kristallisierte das Hydrochlorid des (4-Carboxypiperidyl-4)-essigsäureäthylesters (30). Es wurde abfiltriert und mit trockenem Aether nachgewaschen. Rohausbeute 0,47 g (83 %), Smp. 139-149°. Kristallisation aus Isopropylalkohol oder Aethanol/Aether ergaben 0,383 g (68 %) Kristalle vom Smp. 164-165°.

$C_{10}H_{18}ClNO_4$	Ber.	C	47,72	H	7,21	N	5,56	Cl	14,09 %
(251,71)	Gef.	C	47,64	H	7,32	N	5,39	Cl	13,95 %

Lacton der 4-(2'-Hydroxyäthyl)-piperidin-4-carbonsäure (31).
Unter Feuchtigkeitsausschluss wurden 0,5 g (0,002 Mol) des Hydrochlorides des Halbesters 30, 0,152 g (0,004 Mol) Natriumborhydrid und 0,17 g (0,004 Mol) wasserfreies Lithiumchlorid in 50 ml abs. Monoglyme (Fluka, über $LiAlH_4$ dest.) während 48 Std. bei 100° gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel bei 50° am RV abdestilliert. Die Lösung des Rückstandes in 10 ml Wasser wurde mit 10 ml konz. HCl auf pH 1 gestellt und 30 Min. auf dem Dampfbad erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung mit ges. $KHCO_3$ -Lösung auf pH 8 gestellt und mit Aether extrahiert. Die ätherische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet

und eingedampft. Man erhielt 0,272 g (88,5 %) eines gelben Oels, wovon ca. 20 % das gewünschte Lacton 31 waren (gas-chromatographische Bestimmung). Das Oel wurde bei 100° und 12 Torr einer Kurzwegdestillation unterworfen und das Pikrat in Methanol gefällt. Aus Methanol/Aceton derbe, gelbe Kristalle vom Smp. (Zers.) 235 - 240°.

$C_{14}H_{16}N_4O_9$	Ber.	C	43,75	H	4,20	N	14,58 %
(384,30)	Gef.	C	43,98	H	4,44	N	14,40 %

8-Benzyl-2-oxo-8-aza-spiro[5,6]-dekan (33)

Diese Verbindung entsteht, wenn bei der Reduktion des Halbesters 32 mit Lithiumborhydrid in Diglyme die Reaktionstemperatur über 100° liegt. Hydrochlorid aus Aceton, Smp. 250-251°. IR.-Spektrum (KBr, cm^{-1}): 1 060 (C-O-C). NMR.-Spektrum (D_2O , ppm): 3,65 (2H, s), (O-CH₂-C-), 3,95 (2H, t), (O-CH₂-C).

$C_{15}H_{22}ClNO$	Ber.	C	67,28	H	8,28	N	5,23 %
(267,8)	Gef.	C	67,29	H	8,48	N	5,23 %

(4-Carboxypiperidyl-4)-essigsäure-hydrochlorid (29). 5 g (0,018 Mol) (1-Benzyl-4-carboxypiperidyl-4)-essigsäure-hydrochlorid (22) wurden in 50 ml Aethanol gelöst und über 0,5 g 10proz. Pd/C bei Normaldruck und Raumtemperatur hydriert. Dann wurde der Katalysator abfiltriert und die Lösung bei 50° am RV eingedampft. Rohausbeute 3,3 g (92,5 %), Smp. 198-205°. Zur Kristallisation wurde in wenig Wasser ge-

löst und mit Aceton bis zur Trübung versetzt. Stehen bei 10° ergaben 3,24 g (91 %) farblose Kristalle vom Smp. 201-202°. IR.-Spektrum (KBr, cm^{-1}): 1720 (C=O, Säure).

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClNO}_4$	Ber.	C	42,36	H	6,31	N	6,26 %
(223,66)	Gef.	C	43,20	H	6,27	N	6,44 %

2. SYNTHESE NEUER 4-SUBSTITUIERTER CHINUCLIDINE

4-Methoxychinuclidin-hydroperchlorat (10a). Unter Stickstoff und starkem Rühren wurden 0,16 g (0,004 Mol) Kalium bei 90° in 10 ml abs. Toluol pulverisiert. Dann wurden 0,78 g (0,002 Mol) 1-Benzyl-4-hydroxychinuclidiniumtosylat (25) zugegeben und 19 Std. bei 100° gerührt. Nach dem Abkühlen auf 0° wurden langsam 1,3 ml (0,02 Mol) Methyljodid in 5 ml abs. Toluol zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde noch 20 Std. bei 25° und 4 Std. bei 50° gerührt. Das überschüssige Kalium wurde mit 2 ml Isopropylalkohol zerstört und die Lösung eingedampft. Die methanolische Lösung des Rückstandes wurde bei Raumtemperatur und Normaldruck über 0,08 g 10proz. Pd/C hydriert. Nach beendigter H₂-Aufnahme (ca. 5 Std.) wurde der Katalysator über Hyflo abfiltriert und die Lösung eingedampft. Die Lösung des Rückstandes in wenig Wasser wurde mit ges. K₂CO₃-Lösung basisch gestellt und mit Chloroform dreimal extrahiert. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen hinterliess die Chloroformlösung 0,26 g (ca. 90 %) eines Gemisches aus 4-Hydroxychinuclidin (10h) und 4-Methoxychinuclidin (10a) im Verhältnis 3:2 (gaschromatographisch bestimmt), welches über eine neutrale Alox-Säule aufgetrennt wurde. Hydroperchlorat: Aus Aethanol 0,175 g (36 %) farblose Nadeln vom Cmp. 174-175°. IR.-Spektrum (KBr, cm⁻¹): 2845 (OCH₃). NMR.-Spektrum (D₂O, ppm): 2,1 (6H, m), 3,25 (3H, s) (OCH₃), 3,5 (6H, m).

C ₈ H ₁₆ ClNO ₅	Ber.	C	39,75	H	6,67	N	5,79 %
(241,67)	Gef.	C	39,59	H	6,72	N	6,00 %

4-Acetoxychinuclidin-hydroperchlorat (10b). 1,95 g (0,00665 Mol) 4-Hydroxychinuclidin-hydrotosylat (10h) wurden während

7 Std. mit 16 ml Essigsäureanhydrid unter Rückfluss gekocht. Nach dem Eindampfen am RV wurde der Rückstand nochmals 15 Std. mit 16 ml Essigsäureanhydrid refluxiert. Dann wurde am RV eingedampft, der Rückstand in 10 ml Wasser gelöst, mit 10 ml Aether überschichtet und mit ges. Kaliumcarbonatlösung alkalisch gestellt. Nach Abtrennen der Aetherphase wurde die wässrige Lösung noch fünfmal mit je 20 ml Aether extrahiert. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen hinterliess die Aetherlösung 1,0 g (89 %) 4-Acetoxychinucidin (10b), Smp. 77-79°. Hydroperchlorat: Aus Aceton, Smp. 255-256°. IR.-Spektrum der freien Base (CCl_4 , cm^{-1}): 2880 (Bohlmann-Bande), 1730 (C=O), 1240 (C-O) (Acetatester). NMR.-Spektrum (CCl_4 , ppm): 1,65-2,0 (9H, m) darin bei 1,85 (3H, s) (OCOCH_3), 2,65-3,0 (6H, m).

$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{ClNO}_6$	Ber.	C	40,08	H	5,98	N	5,19 %
(269,68)	Gef.	C	39,87	H	5,98	N	5,43 %

4-Methylaminochinucidin-hydroperchlorat (10c). Die Lösung von 0,252 g (0,002 Mol) 4-Aminochinucidin (10m) in 2 ml Chloroform wurde unter Rühren und Eiskühlung während 15 Min. tropfenweise mit einem Gemisch von 7,5 ml (0,02 Mol) Ameisensäure und 17,8 ml (0,019 Mol) Essigsäureanhydrid versetzt. Nach 24-stündigem Rühren bei 25° wurde mit Aether verdünnt, mit HCl in Aether das Hydrochlorid gefällt und eingedampft. Der gut getrocknete Rückstand (0,315 g, 83 %) wurde in 30 ml abs. Aether suspensiert und unter Eiskühlung vorsichtig mit 0,76 g (0,02 Mol) Lithiumaluminiumhydrid versetzt. Nach 42 Std. Rückfluss wurde unter Eiskühlung mit 3,1 ml 4proz. Natronlauge hydrolysiert und der entstehende körnige Niederschlag abfiltriert. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Filtrieren wurde die Aetherlösung mit der berechneten Menge 60-proz. Perchlorsäure versetzt und eingedampft. Aus Aethanol

0,545 g (97 %) Dihydroperchlorat von 10c, Smp. (Zers.) 290-292°. IR.-Spektrum (KBr, cm^{-1}): 2800-2660 (Aminsatz), 1100 und 630 (Perchlorat). NMR.-Spektrum (D_2O , ppm): 2,25 (6H, m), 2,7 (3H, s) (N-CH_3), 3,6 (6H, m).

$\text{C}_8\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_8$	Ber.	C	28,16	H	5,31	N	8,21 %
(341,15)	Gef.	C	28,34	H	5,33	N	8,22 %

4-Nitrochinuclidin-hydroperchlorat (10d). 0,2 g (0,001 Mol) des Dihydrochlorids von 4-Aminochinuclidin (10m) wurden in einem Gemisch von 1 ml bidestilliertem Wasser und 4 ml oxidationsbeständigem Aceton gelöst und mit 0,08 g (0,002 Mol) festem Natriumhydroxid versetzt. Nachdem alles gelöst war, wurden 0,475 g (0,003 Mol) Kaliumpermanganat unter Rühren zugegeben. Nach 72-stündigem Rühren bei 25° wurde die Lösung filtriert und eingedampft. Die Lösung des Rückstandes in wenig Wasser wurde dreimal mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformlösung wurde über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus Petroläther 0,117 g (75 %) 10d als farblose Nadeln, Smp. 102-103°. IR.-Spektrum (CHCl_3 , cm^{-1}): 2895 (Bohlmann-Bande), 1545 (NO_2), 1360 (NO_2). NMR.-Spektrum (CDCl_3 , ppm): 2,05 (6H, m), 3,0 (6H, m). Hydroperchlorat: Aus Aethanol feine Nadeln vom Smp. 299-300°.

$\text{C}_7\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_6$	Ber.	C	32,75	H	5,10	N	10,91 %
(256,64)	Gef.	C	32,93	H	5,01	N	10,87 %

1-Benzyl- Δ^4, α -piperidinyllacetonitril (41). Zu 3,4 g NaH (50 % Disp.) in 50 ml abs. Monoglyme (Dimethoxyäthan, über NaH dest.) wurden unter N_2 9 ml Diäthyl-cyanomethylphosphonat (Aldrich) zugetropft und das Gemisch während 30 Min. bei Raum-

temperatur gerührt, bis keine H_2 -Entwicklung mehr auftrat. Dann wurde eine Lösung von 9 ml N-Benzylpiperidon (Fluka) in 20 ml abs. Monoglyme während 2,5 Std. unter Rühren zuge-
tropft und das Reaktionsgemisch noch 20 Std. bei Raumtempe-
ratur gerührt. Das Lösungsmittel wurde bei 35° am Wasser-
strahlvakuum entfernt, der braune Rückstand mit 100 ml Aether
überschichtet und unter Rühren und Kühlen mit 85 ml 2N Salz-
säure gelöst. Nach dem Schütteln wurde die wässrige Phase
abgetrennt und noch zweimal mit je 50 ml Aether extrahiert.
Dann wurde die wässrige Lösung mit Chloroform unterschichtet
und unter Eiskühlung und gutem Rühren mit ges. K_2CO_3 -Lösung
auf pH 11,5 gestellt. Nach Abtrennung der Chloroformphase
wurde die wässrige Lösung noch zweimal mit Chloroform extra-
hiiert. Die vereinigten Chloroformlösungen hinterliessen nach
dem Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen 11 g eines
braunen Rückstandes, der durch Sublimation bei $120-160^\circ$ Oel-
badtemperatur 8,9 g (81 %) gaschromatographisch einheitliches
Produkt als farbloses Wachs ergab. Aus Aethanol Nadeln vom
Smp. $87-89^\circ$. Bei der Hochvakuumdestillation von grösseren
Mengen trat erhebliche Verharzung ein. IR.-Spektrum (CCl_4 ,
 cm^{-1}): 2230 (unges. CN). NMR.-Spektrum (CCl_4 , ppm): 2,3-2,5
(4H, m) (2x C- CH_2), 2,55 (4H, m) (CH_2 -N- CH_2), 3,5 (2H, s)
(N- CH_2 -Aromat), 5,05 (1H, s) (C=CH-CN), 7,3 (5H, s) (Aromat).

$C_{14}H_{16}N_2$	Ber.	C	79,21	H	7,60	N	13,20 %
(212,3)	Gef.	C	79,17	H	7,53	N	13,44 %

Pikrat aus Aethanol, Smp. $169-170^\circ$.

$C_{20}H_{19}N_5O_7$	Ber.	C	54,42	H	4,34	N	15,87 %
(441,4)	Gef.	C	54,37	H	4,32	N	15,61 %

1-Benzyl-4-methylthio-4-cyanomethyl-piperidin-hydrochlorid (41). 1,5 g (0,007 Mol) des sublimierten Nitrils 41 und ca. 4,5 g (0,1 Mol) Methylmercaptan wurden in einer Lösung von 0,032 g Natrium in 25 ml abs. Aethanol in einer geschlossenen Ampulle während 48 Std. bei 50-60° magnetisch gerührt. Die Ampulle wurde unter Eiskühlung geöffnet, das Reaktionsgemisch mit HCl in Aether oder Eisessig angesäuert und am RV eingedampft. Die Lösung des kristallinen Rückstandes in Wasser wurde mit Aether extrahiert, mit festem Kaliumcarbonat basisch gestellt und erneut mit Aether extrahiert. Die Aetherlösung wurde über Pottasche getrocknet und eingedampft. Der Rückstand, 1,7 g (88 %) eines gelben Oeles, bestand zu über 90 % aus dem Addukt, wie gaschromatographisch bestimmt wurde. Hydrochlorid: aus Aethanol/Aether 1,45 g (75 %) Nadeln vom Smp. 162-163°. IR.-Spektrum (KBr, cm^{-1}): 2250 (CH_2CN), 945 (SCH_3). NMR.-Spektrum ($\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$, ppm): 1,15-1,35 (1H, m), 1,7-2,2 (4H, m) darin 2,05 (3H, s) (SCH_3), 2,3-3,0 (4H, m) darin 2,8 (2H, s) ($\text{CH}_2\text{-CN}$), 3,05-3,45 (3H, m), 4,25 (2H, s) ($\text{N-CH}_2\text{-Aromat}$), 7,35-7,8 (5H, m) (Aromat).

$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{S}$	Ber.	C	60,69	H	7,13	N	9,43	S	10,80 %
(296,86)	Gef.	C	60,90	H	7,12	N	9,40	S	10,68 %

1-Benzyl-4-methylthio-4-(2'-hydroxyäthyl)-piperidin-hydrochlorid (44). 2,96 g (0,01 Mol) Hydrochlorid des obigen Nitrils 42 wurden mit 100 ml 20proz. Salzsäure während 45 Std. refluxiert. Dann wurde am RV eingedampft und der kristalline Rückstand zuerst zwei Std. bei 70° und 11 Torr, dann bis zur Gewichtskonstanz über P_2O_5 getrocknet. Die pulverisierte Substanz wurde in 100 ml abs. Aether suspensiert, mit 1,15 g (0,03 Mol) Lithiumaluminiumhydrid versetzt und 24 Std. unter Rückfluss gerührt. Dann wurde tropfenweise mit 4,6 ml 4proz. NaOH-

Lösung unter Eiskühlung und Rühren versetzt, der körnige Niederschlag abfiltriert und gut mit Aether gewaschen. Die Aetherlösung hinterliess nach dem Trocknen über Pottasche und Eindampfen 2,34 g (88 %) eines gelben Oeles, das ins Hydrochlorid übergeführt wurde. Aus Aceton/Aether 2,38 g (79 %) farblose Kristalle vom Smp. 174-175°. IR.-Spektrum (KBr, cm^{-1}): 3600-3200 (OH), 1050 (C-O), 950 (SCH_3). NMR.-Spektrum (CDCl_3 , ppm): 1,25-2,0 (5H, m), 2,15 (3H, s) (SCH_3), 2,35-2,7 (6H, m), 3,5 (2H, s) ($\text{N-CH}_2\text{-Aromat}$), 3,7-3,95 (2H, t) ($\text{CH}_2\text{-O}$), 7,3 (5H, s) (Aromat), (OH zwischen 2,2 und 2,7).

$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{ClNOS}$	Ber.	C	59,68	H	8,01	N	4,64	S	10,62 %
(301,88)	Gef.	C	59,81	H	8,00	N	4,43	S	10,41 %

1-Benzyl-4-methylthiochinuclidinium-bromid (46). Zu einer Lösung von 1,6 g (0,006 Mol) des rohen Alkohols 44 in 30 ml abs. Benzol wurden unter starkem Rühren bei Raumtemperatur langsam 2 g (0,01 Mol) destilliertes Thionylbromid in 20 ml abs. Benzol zugetropft. Nach fünfstündigem Rühren bei 25° wurde unter Eiskühlung und Rühren mit 50 ml 2N K_2CO_3 -Lösung versetzt, die Benzollösung abgetrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit Benzol extrahiert. Die vereinigten Benzollösungen wurden kurz über Pottasche getrocknet, filtriert und auf die Hälfte eingeeengt. Nach dreistündigem Rückfluss der Benzollösung (nach fünf Min. Trübung) und Abkühlen trat Kristallisation ein, welche durch Zugabe von trockenem Aether vervollständigt wurde. Ausbeute 1,5 g (75 %) gelbliche Kristalle. Aus Aceton 1,39 g (70 %) farblose Nadeln vom Smp. 168-169°. IR.-Spektrum (KBr, cm^{-1}): 930 (SCH_3). NMR.-Spektrum (CDCl_3 , ppm): 1,95-2,3 (6H, m), 2,0 (3H, s) (SCH_3), 3,75-4,15 (6H, m), 5,05 (2H, s) ($\text{N-CH}_2\text{-}$

Aromat), 7,35-7,8 (5H, m) (Aromat).

$C_{15}H_{22}BrNS$	Ber.	C	54,87	H	6,75	N	4,27	S	9,77 %
(328,32)	Gef.	C	55,08	H	6,83	N	4,49	S	9,50 %

4-Methylthiochinuclidin-hydroperchlorat (10f). 3,28 g (0,01 Mol) 1-Benzyl-4-methylthiochinuclidiniumbromid (46) wurden in 70 ml Methanol gelöst und über 2 g 10proz. Pd/C bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Nach 20 Std. betrug die H_2 -Aufnahme ca. 80 %. Nach weiterer Hydrierung unter Zugabe von nochmals 1 g Katalysator war die H_2 -Aufnahme nach 24 Std. beendet. Dann wurde unter Stickstoff über Hyflo filtriert und eingedampft. Der kristalline Rückstand, 3,4 g (100 %), wurde in wenig Wasser gelöst, die Lösung mit Pottasche basisch gestellt und mit Aether extrahiert. Die Aetherlösung wurde über Kaliumcarbonat getrocknet und daraus mit 60 % wässriger $HClO_4$ das Hydroperchlorat gefällt. Aus Aceton-Aether 2,9 g (85 %) Nadeln vom Smp. 156-157°. IR.-Spektrum (KBr, cm^{-1}): 960 (CH_3). NMR.-Spektrum (D_2O , ppm): 1,95-2,3 (9H, m) darin 2,1 (3H, s) (CH_3), 3,3-3,6 (6H, m).

$C_8H_{16}ClNO_4S$	Ber.	C	37,28	H	6,26	N	5,44	S	12,44 %
(257,74)	Gef.	C	37,57	H	6,40	N	5,62	S	12,29 %

Chinuclidin-4-thiol-hydroperchlorat (10e). 0,12 g (0,0005 Mol) 4-Methylthiochinuclidin-hydrobromid (10f) wurden in 10 ml 57proz. Jodwasserstoffsäure während 72 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Eindampfen am RV wurde der Rückstand in Wasser aufgenommen und nochmals am RV eingedampft. Der kristalline Rückstand wurde in wenig Wasser gelöst und dreimal mit CCl_4 extrahiert. Dann wurde die wässrige Lösung

mit Chloroform unterschichtet und unter starkem Rühren mit festem KHCO_3 auf pH 8,5 gestellt (potentiometrisch gemessen). Die Chloroformphase wurde abgetrennt und die wässrige Lösung noch fünfmal mit CHCl_3 extrahiert. Die vereinigten Chloroformlösungen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, mit der berechneten Menge 60proz. Perchlorsäure versetzt und eingedampft. Aus Aethanol 0,085 g (70 %) Nadeln vom Smp. 319-320°.

IR.-Spektrum (KBr, cm^{-1}): Bande bei 960 (SCH_3) nicht mehr vorhanden. NMR.-Spektrum (DMSO, ppm): 1,85-2,65 (7H, m) darin bei 2,3 (1H, s) (SH), 3,15-3,6 (6H, m), 9,4 (1H, breit) (N^+H).

$\text{C}_7\text{H}_{14}\text{ClNO}_4\text{S}$	Ber.	C	34,50	H	5,79	N	5,75	S	13,16 %
(243,71)	Gef.	C	34,56	H	5,51	N	6,00	S	13,32 %

Chinuclidyl-4-methylsulfon-hydroperchlorat (10g). 0,192 g (0,00072 Mol) Hydroperchlorat von 4-Methylthiochinuclidin (10f) wurden in 2,8 ml Eisessig gelöst, mit 1,2 ml 30proz. H_2O_2 versetzt und das Reaktionsgemisch 48 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde die Lösung in 20 ml Eiswasser gegossen, mit 2N NaOH basisch gestellt und dreimal mit je 25 ml Chloroform extrahiert. Nach dem Trocknen über Pottasche, Filtrieren und Eindampfen hinterliess die Chloroformlösung 0,12 g (87,5 %) Chinuclidyl-4-methylsulfon (10g) als farbloses Wachs. Hydroperchlorat: Aus Aethanol 0,15 g (72 %) kurze Nadeln vom Smp. 245-246°.

IR.-Spektrum (CHCl_3 , cm^{-1}): 1300 (SO_2), 1135 (SO_2).

NMR.-Spektrum (D_2O , ppm): 2,2-2,55 (6H, m), 3,12 (3H, s) (SO_2CH_3), 3,4-3,75 (6H, m).

$C_8H_{16}ClNO_6S$	Ber.	C	33,16	H	5,57	N	4,83	S	11,07 %
(289,74)	Gef.	C	33,17	H	5,68	N	4,88	S	11,25 %

3. HYDRPERCHLORATE BEKANNTER 4-SUBSTITUIERTER CHINUCLIDINE

4-Hydroxychinuclidin (10h) wurde nach einer Vorschrift von Brenneisen und Grob [34] hergestellt. Hydroperchlorat: Aus Aethanol glänzende Plättchen vom Smp. (Zers.) 269-270°.

$C_7H_{14}ClNO_5$	Ber.	C	36,93	H	6,19	N	6,15 %
(227,65)	Gef.	C	36,88	H	6,12	N	6,00 %

4-Chlorchinuclidin (10i) wurde nach einer Vorschrift von Grob und Kostka [35] synthetisiert. Hydroperchlorat: Aus Aethanol Nadeln vom Smp. 226-227°.

$C_7H_{13}Cl_2NO_4$	Ber.	C	34,16	H	5,32	N	5,69 %
(246,09)	Gef.	C	34,40	H	5,44	N	5,89 %

4-Bromchinuclidin (10k) wurde nach einer Vorschrift von Brenneisen und Grob [34] hergestellt. Hydroperchlorat: Aus Aethanol Nadeln vom Smp. 219-220°.

$C_7H_{13}BrClNO_4$	Ber.	C	28,93	H	4,51	N	4,82 %
(290,54)	Gef.	C	29,04	H	4,58	N	4,61 %

4-Jodchinuclidin (10P) wurde nach einer Vorschrift von Grob und Kostka [35] hergestellt. Hydroperchlorat: Aus Aethanol Nadeln vom Smp. 216-217°.

$C_7H_{13}ClINO_4$	Ber.	C	24,90	H	3,88	N	4,14 %
(337,54)	Gef.	C	24,83	H	4,02	N	3,96 %

4-Aminochinuclidin (10m) wurde nach Vorschriften von Fischer und Grob [37] bzw. Mikhлина et al. [39] hergestellt. Dihydroperchlorat: Aus Aethanol Prismen vom Smp. 270-271°.

$C_7H_{16}Cl_2N_2O_8$	Ber.	C	25,70	H	4,93	N	8,56 %
(327,12)	Gef.	C	25,48	H	4,88	N	8,56 %

4-Dimethylaminochinuclidin (10n) wurde nach einer Vorschrift von Mikhлина et al. [39] synthetisiert. Dihydroperchlorat: Aus Aethanol, Smp. 262-263°.

$C_9H_{20}Cl_2N_2O_8$	Ber.	C	30,43	H	5,67	N	7,88 %
(341,15)	Gef.	C	30,63	H	5,62	N	7,65 %

4-Acetylaminochinuclidin (10o) wurde nach einer Vorschrift von Fischer und Grob [37] hergestellt. Hydroperchlorat: Aus Aethanol Nadeln vom Smp. 290-291°.

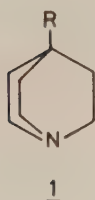
$C_9H_{17}ClN_2O_5$	Ber.	C	40,22	H	6,38	N	10,42 %
(268,7)	Gef.	C	40,05	H	6,41	N	10,52 %

10p wurde nach Vor-
schrift von Fischer und Grob [37] bzw. Mikhlin et al.
hergestellt. Hydroperchlorat: Aus Äthanol-Nadeln vom
Schmp. 198-219°.

$C_{10}H_{12}N_2O_6$	Ber.	C	40,21	H	6,41	N	9,38 %
(298,72)	Geft.	C	40,34	H	6,41	N	9,55 %

C. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit werden Herstellung und pK_A -Werte von fünfzehn 4-substituierten Chinuclidinen beschrieben. Aus den pK_A -Werten werden neue Masszahlen zur quantitativen Erfassung des induktiven Effektes von Substituenten abgeleitet.



- | | | |
|--------------|---------------|------------------|
| a) OCH_3 | f) SCH_3 | l) J |
| b) $OCOCH_3$ | g) SO_2CH_3 | m) NH_2 |
| c) $NHCH_3$ | h) OH | n) $N(CH_3)_2$ |
| d) NO_2 | i) Cl | o) $NHCOCH_3$ |
| e) SH | k) Br | p) $NHCOOC_2H_5$ |

Die Verbindungen 1a - 1g waren noch unbekannt. 1c und 1d wurden ausgehend von 4-Carbäthoxy-chinuclidin, dessen Synthese wesentlich verbessert werden konnte, hergestellt. 1a und 1b waren aus dem bekannten 4-Hydroxy-chinuclidin 1h zugänglich. Zur Herstellung der schwefelhaltigen Verbindungen 1e, 1f und 1g wurde eine neue Chinuclidin-Synthese, ausgehend von 1-Benzylpiperidon entwickelt. Die übrigen Chinuclidine waren nach beschriebenen Verfahren erhältlich.

Die gemessenen pK_A -Werte wurden den in der Literatur beschriebenen Substituentenkonstanten von Charton, Hammett, Roberts und Taft gegenübergestellt. Die beste Uebereinstimmung ergab sich mit den σ^* Werten von Taft. Ein kritischer Vergleich mit früheren Verfahren zur Erfassung polarer Substituentenkonstanten zeigt die Ueberlegenheit der in dieser Arbeit verwendeten Modelle.

D. LITERATURVERZEICHNIS

- [1] R.W. Taft jr.: Separation of Steric, Polar and Resonance Effects in Reactivity, S. 556-677 in M.S. Newmanns: "Steric Effects in Organic Chemistry", J. Wiley, New York 1956.
- [2] L.P. Hammett: Physical Organic Chemistry, McGraw-Hill, New York 1940.
- [3] J.D. Roberts u. W.T. Moreland, J. Amer. chem. Soc. 75, 2167 (1953).
- [4] L.P. Hammett, Chem. Rev. 17, 125 (1935).
- [5] H.H. Jaffé, Chem. Rev. 53, 191 (1953).
- [6] H.C. Brown, J. Amer. chem. Soc. 80, 4979 (1958).
- [7] J. Shorter, Quarterly Rev. 24, 433 (1970).
- [8] C.K. Ingold, J. chem. Soc. 1930, 1032.
- [9] Dissertation Kaiser, Basel 1958.
- [10] C.D. Ritchie u. W.F. Sager: Progress in Physical Organic Chemistry, Band 2, S. 323, Interscience Publishers 1964.
- [11] R.W. Taft, E. Price, I.R. Fox, I.C. Lewis, K.K. Andersen und G.T. Davis, J. Amer. chem. Soc. 85, 709 (1963).
- [12] P.v.R. Schleyer u. C.W. Woodworth, J. Amer. chem. Soc. 90, 6528 (1968).
- [13] C.A. Grob, W. Schwarz u. H.P. Fischer, Helv. 47, 1385 (1964).
- [14] R.C. Bingham u. P.v.R. Schleyer, Fortschritte chemischer Forschung 18, 74 (1971).
- [15] M. Charton, J. org. Chemistry 29, 1222 (1964).
- [16] H.D. Holtz u. L.M. Stock, J. Amer. chem. Soc. 86, 5188 (1964).

- [17] Dissertation Zergényi, Basel 1962.
- [18] C.A. Grob, W. Simon u. W.D. Treffert, Angew. Chem. 81 (1973) Nr. 7, S. 118.
- [19] E. Ceppi, W. Eckhardt u. C.A. Grob, Tetrahedron Letters 37, 3627 (1973).
- [20] C.A. Grob u. M.G. Schlageter, Helv. 57, 509 (1974).
- [21] J. Paleček u. J. Hlavatý, Zeitschrift für Chemie 2, 428 (1969).
- [22] J. Paleček u. J. Hlavatý, Coll. Czech. Commun. 38, 1985 (1973).
- [23] J.E. Leffler u. E. Grunwald: Rates and Equilibria of Organic Reactions S. 371, J. Wiley, New York 1963.
- [24] G.V. Calder u. T.J. Barton, J. Chem. Education 48, 338 (1971).
- [25] Dissertation Simon, Basel 1972.
- [26] Dissertation Renk, Basel 1954.
- [27] C.A. Grob u. E. Renk, Helv. 37, 1672 und 1681 (1954).
- [28] W. Eckhardt, C.A. Grob u. W.D. Treffert, Helv. 55, 2332 (1972).
- [29] Dissertation Treffert, Basel 1969.
- [30] R. Lukes u. M. Ferles, Coll. Czech. Commun. 18, 818 (1953).
- [31] Dissertation Grenacher, Basel 1958.
- [32] C.A. Grob, R.M. Hoegerle u. M. Ohta, Helv. 45, 1823 (1962).
- [33] Dissertation Brenneisen, Basel 1958.
- [34] C.A. Grob u. P.E. Brenneisen, Helv. 41, 1184 (1958).

- [35] C.A. Grob u. K. Kostka, *Helv.* 53, 613 (1970).
- [36] *Chemical Abstracts* 64, 11084b.
- [37] H.P. Fischer u. C.A. Grob, *Helv.* 51, 153 (1968).
- [38] F.D. Perrine, *J. org. Chemistry* 22, 1454 (1957).
- [39] Mikhlina et al., *Khim. Get. Soedin* (1969), 278.
- [40] Dissertation Ceppi, Basel 1974.
- [41] Dissertation Schlageter, Basel, laufende Arbeit.
- [42] S.M. McElvain u. R.E. Lyle Jr., *J. Amer. chem. Soc.* 72, 384 (1950).
- [43] R.F. Borne u. H.Y. Aboul-Enein, *J. of Heterocycl. Chem.* 9 (1972) 4, 869.
- [44] O. Hinsberg, *Berichte der deutschen Chem. Gesellschaft* 43, 289 (1910).
- [45] E.S. Gould: "Mechanismus und Struktur in der org. Chemie", Verlag Chemie 1964.
- [46] A. Albert u. E.P. Serjeant: *Ionisation Constants of Acids and Bases*, J. Wiley, New York (1962) S. 16.
- [47] R. Kaiser u. G. Gottschalk: *Elementare Tests zur Beurteilung von Messdaten*, Hochschultaschenbücher Bd. 774.
- [48] H.A. Staab: "Einführung in die theor. org. Chemie", Verlag Chemie 1959, S. 560.
- [49] G. Stork u. S.M. McElvain, *J. Amer. chem. Soc.* 68, 1053 (1946).
- [50] E. Jucker u. R. Süess, *Archiv für Pharmazie* 294/66, 210 (1961).
- [51] Dissertation Weber, Basel 1972.

- [52] Dissertation Fischer, Basel 1974.
- [53] Dissertation Schmitz, Basel 1974.
- [54] H.K. Hall Jr., J. Amer. chem. Soc. 78, 2570 (1956).
- [55] R.W. Taft u. C.A. Grob, J. Amer. chem. Soc. 96, 1236 (1974).
- [56] F.H. Westheimer u. J.G. Kirkwood, J. Phys. Chem. 6, 513 (1938).
- [57] H. Kwart u. J.L. Miller, J. Amer. chem. Soc. 83, 4552 (1961).
- [58] H. Kwart u. T. Takeshista, J. Amer. chem. Soc. 84, 1161 (1964).
- [59] R.C. Fort u. P.v.R. Schleyer, J. Amer. chem. Soc. 86, 4194 (1964).
- [60] V.W. Laurie u. J.S. Muentner, J. Amer. chem. Soc. 88, 2883 (1966).
- [61] T.L. Brown, J. Amer. chem. Soc. 81, 3229 (1959).

E. CURRICULUM VITAE

Am 14. Juli 1947 wurde ich, Wolfgang Eckhardt, von Lörrach, als 2. Sohn des Karl Eckhardt, Kaufmann, und seiner Ehefrau Berta geb. Nimis, in Lörrach geboren.

Von 1954 bis 1958 besuchte ich die Primarschule in Lörrach. Anschliessend erwarb ich meine Mittelschulbildung am Hans-Thoma Gymnasium in Lörrach, wo ich im Herbst 1966 die Matura bestand.

Im Sommersemester 1967 immatrikulierte ich mich an der Universität Basel für das Studium in Chemie. Im Frühjahr 1969 legte ich das erste Vordiplom in den Fächern Mathematik, organische und anorganische Chemie ab. Das zweite Vordiplom mit den Fächern Physik und Pharmakologie bestand ich im Herbst des selben Jahres. Das Diplom für Chemie wurde mir am 7. Juni 1971 erteilt.

Im Sommer des gleichen Jahres begann ich unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. C.A. Grob die vorliegende Dissertation.

Während meines Studiums besuchte ich Vorlesungen und Praktika folgender Dozenten:

H. Balli, M. Brenner, K. Bucher, R. Conzelmann, S. Fallab, F. Gerson, C.A. Grob, E. Haselbach, E. Heilbronner, P. Huber[†], T. Kaden, H. Kuhn, C. Pascual, P. Schiess, H. Seiler, H. Striebel, C. Tamm, R. Zürcher.

